

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KİSTİK FİBROZİS TANILI HASTALARDA GLUKOZ
METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur GÖZMEN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2019

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KİSTİK FİBROZİS TANILI HASTALARDA GLUKOZ
METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur GÖZMEN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tasarımında ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan, sabrını, vaktini, bilgisini, desteğini esirgemeyen sevgili tez hocam Prof. Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışma sürecinde bana destek olup yol gösteren Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyeleri, değerli hocalarım Prof. Dr. E. Nural KİPER, Prof. Dr. Uğur ÖZÇELİK, Prof. Dr. Ebru YALÇIN, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU'na ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'ndaki tüm çalışma ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT ve tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel hesaplamalarında yardımcı olan Doç. Dr. Jale KARAKAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın anlamları olan tez sürecinde manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Betül DENİZ GÖZMEN ve oğlum Metin Ege GÖZMEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen bugünlere gelmemde en büyük rollere sahip olan annem babam ve kardeşime, her konuda desteklerini hissettiğim kayınvalidem ve kayınpederime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur GÖZMEN

Ankara, 2019

ÖZET

Gözmen O. Kistik fibrozis tanılı hastalarda glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara 2019.

Kistik fibrozis akciğer, sindirim sistemi (karaciğer, safra yolları, pankreas, barsaklar), üreme sistemi (epididim), ter bezleri başta olma üzere tüm ekzokrin dokuları etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Kistik fibrozis hastalarının yaşam sürelerinin uzaması ile birlikte hastalık ile ilişkili komplikasyonlar artan sıklıkta görülmeye başlamıştır. Son yıllarda artan farkındalık ve tarama testlerinin yaygın olarak uygulanması ile görülme sıklığı daha da artan glukoz homeostaz bozuklukları da bu komplikasyonlar arasındadır. Glukoz homeostaz bozukluğu olan kistik fibrozis hastalarında bozulmuş glukoz toleransı veya kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet görülmektedir. Güncel diyabet sınıflamasında diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri içerisinde yer alan kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet, kistik fibrozis hastalarında sinüs hastalıkları, astım ve reflüden sonra en sık gelişen komplikasyondur. Kistik fibrozise bağlı gelişen diyabetin hastaların klinik durumunda kötüleşmeye neden olması, akciğer fonksiyonlarında azalma, beslenme durumlarında bozulma, yaşam süresi beklentisinde azalma ile ilişkilendirilmesi nedeniyle tanınması ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda ve ulusal verilerin sunulduğu raporlarda on yaş ve üzeri kistik fibrozis hastalarında kistik fibrozise bağlı gelişen diyabetin görülmeye başladığı ve sıklığının giderek arttığı gösterilmiştir. Kistik fibrozise bağlı gelişen diyabetin erken dönemde klinik sessiz gidişata sahip olabilmesi nedeniyle güncel rehberler on yaş ve üzeri kistik fibrozis hastalarında yıllık olarak glukoz metabolizmasının değerlendirilmesini önermektedir.

Bu çalışmada 15 Kasım 2018 ile 15 Mart 2019 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda takipli olan ve rutin poliklinik kontrolüne gelen 10-18 yaş arası kistik fibrozis tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 94 hastaya 2 saatlik oral glukoz tolerans testi uygulanmış ve hastaların 74'ünde (%78,7) normal glukoz toleransı, 16'sında (%17) bozulmuş glukoz toleransı ve 4'ünde (%4,3) kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet saptanmıştır. Normal ve

anormal glukoz toleransı olan hastalar klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Normal glukoz toleransı olan hastaların 25'inde (%33,8), anormal glukoz toleransı olan hastaların 14'ünde (%70) ailede diyabet öyküsü mevcut olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,004$). Normal glukoz toleransı olan hastaların son bir yılda akut pulmoner alevlenme düşünülerek verilen toplam antibiyotik sayı ortancası (çeyrekler arası aralık) 2 (2,5) iken anormal glukoz toleransı olan hastalarda 3 (3,5) olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,004$). FEV1 yüzdesi açısından bakıldığında normal glukoz toleransı olan hastaların ortalaması 88,8 ($\pm 24,4$) iken anormal glukoz toleransı olan hastaların ortalaması 74,1 ($\pm 26,3$) saptanmış olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,021$). Karaciğer hastalığı normal glukoz toleransı olan hastaların 21'inde (%30), anormal glukoz toleransı olan hastaların 11'inde (%57,9) mevcut olup ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,025$).

HbA1c yüzdesinin normal ve anormal glukoz toleransı olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüş ($p<0,001$), oral glukoz tolerans testi 120. dakika plazma glukozu ile HbA1c yüzdesi arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. HbA1c yüzdesinin anormal glukoz toleransını öngörmeye tanısal değeri EAA:0,716 (%95GA 0,57 – 0,86, $p=0,003$) saptanmış, tanı performansı orta derecede bulunmuştur. Tanı performansı ölçüleri değerlendirildiğinde kesim noktası $>5,7$ olarak belirlenmiştir. Bu değer için duyarlılık %75 (%95GA 50,9 – 91,3), seçicilik %63,5 (%95GA 51,5 – 74,4) saptanmıştır. HbA1c yüzdesi $>5,7$ tanı ölçütü olarak kullanıldığında 20 kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet hastasının 4'üne (%20) tanı konamamaktadır. Kistik fibrozise bağlı gelişen diyabetin pulmoner fonksiyonlar, nutrisyonel durum ve mortalite üzerine etkileri göz önüne alındığında yanlış negatiflik oranının klinik olarak yüksek olduğu değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, anormal glukoz toleransı olan hastaların ailesinde diyabet öyküsünün daha sık olduğu, son bir yılda geçirdikleri akut pulmoner alevlenme sayısının daha yüksek olduğu, FEV1 yüzdesinin daha düşük olduğu ve karaciğer hastalığının görülme sıklığının daha yüksek olduğu hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde saptanmıştır. HbA1c yüzdesi $>5,7$ tanı ölçütü olarak

kullanıldığında yanlış negatiflik oranı yüksektir, düşük HbA1c yüzdeleri anormal glukoz toleransını dışlayamamaktadır. Bu nedenle hastalara duyarlılığı seçiciliği daha yüksek, tüm kistik fibrozis hastalarında tarama için yaygın kullanılabilir kolay uygulanabilir maliyet etkin bir yöntem saptanana dek kistik fibrozise bağlı gelişen diyabetin taramasında oral glukoz tolerans testinin kullanılması önerilmelidir.

Anahtar kelimeler: Kistik fibrozis, kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet, oral glukoz tolerans testi, HbA1c, diyabet taraması

ABSTRACT

Gözmen O. Evaluation of glucose metabolism in patients with cystic fibrosis Hacettepe University Medical Faculty, Thesis on Pediatrics. Ankara 2019.

Cystic fibrosis is a multisystemic disease that affects all exocrine tissues including lung, digestive system (liver, biliary tract, pancreas, intestines), reproductive system (epididymis) and sweat glands. With the prolongation of life expectancy of cystic fibrosis patients, disease-related complications have started to be seen more frequently. Recently, due to increased awareness and widespread application of screening tests these complications are more commonly observed. Glucose homeostasis disorders are among these complications. In patients with glucose homeostasis disorder, impaired glucose tolerance or cystic fibrosis related diabetes is seen. After sinus diseases, asthma and reflux, cystic fibrosis related diabetes, which is among the “other causes of diabetes” in current diabetes classification, is the most common complication in cystic fibrosis. Due to worsening of clinical condition, reduction of lung functions, deterioration in nutritional status, and decreased expectation of life these disorders have to be recognized and treated. Previous studies and national reports have shown that the incidence of cystic fibrosis-related diabetes is increased in patients aged 10 years and older. In the early period, cystic fibrosis related diabetes may have a clinical silent course. Therefore current guidelines recommend the evaluation of glucose metabolism annually in cystic fibrosis patients aged 10 years or older.

In this study, 94 patients aged between 10 and 18 years who were followed-up in the outpatient clinic of Hacettepe University, Faculty of Medicine, Pediatric Pulmonology Department between November 15, 2018 and March 15, 2019 were included. Oral glucose tolerance test was applied all patients and the results show that, 74 (78.7%) of the patients had normal glucose tolerance, 16 (17%) had impaired glucose tolerance and 4 (4.3%) had cystic fibrosis related diabetes. Patients with normal glucose tolerance and abnormal glucose tolerance were compared in terms of clinical features and laboratory parameters. In 25 (33.8%) of the patients with normal glucose tolerance, 14 (70%) of the patients with abnormal glucose tolerance had a family history of diabetes, and there was a

statistically significant difference between these two groups ($p=0,004$). The median (quartile interval) number of antibiotics given for acute pulmonary exacerbation in the last year in patients with normal glucose tolerance was 2 (2,5) and it was 3 (3,5) in patients with abnormal glucose tolerance; there was a statistically significant difference between the two groups ($p=0,004$). Mean FEV1 percentage in normal glucose tolerance patients was 88.8 (± 24.4) and in abnormal glucose tolerance patients was 74.1 (± 26.3). There was a statistically significant difference between the two groups ($p=0,021$). Liver disease was present in 21 (30%) of the patients with normal glucose tolerance and 11 (57.9%) of patients with abnormal glucose tolerance; there was a statistically significant difference between the two groups ($p = 0.025$).

The percentage of HbA1c was significantly different between patients with normal glucose tolerance and abnormal glucose tolerance ($p < 0.001$). A moderate positive correlation was found between oral glucose tolerance test 120th minute plasma glucose level and HbA1c percentage. The diagnostic value of HbA1c percentage in predicting abnormal glucose tolerance was found as AUC: 0.716 (95%, 0.57 - 0.86, $p = 0.003$), and the diagnostic performance was moderate. When the diagnostic performance measurements were evaluated, the cut-off point was determined to be $>5,7$. Sensitivity for this value was 75% (95%CI 50,9 - 91,3), and its specificity was 63,5% (95%CI 51,5 - 74,4). When the percentage of HbA1c $>5,7$ was used as a diagnostic criterion, 4 (20%) of 20 patients with cystic fibrosis related diabetes could not be diagnosed. Considering the effects of cystic fibrosis related diabetes on pulmonary functions, nutritional status and mortality, the rate of false negativity was considered to be clinically high.

In conclusion, patients with abnormal glucose tolerance had a history of diabetes more frequently in their families. The number of acute pulmonary exacerbations they had in the last year was higher, the percentage of FEV1 was lower, and the incidence of liver disease was higher in both univariate and multivariate analyzes. When the percentage of HbA1c $> 5,7$ was used as a diagnostic criterion, the rate of false negativity was high. Low HbA1c percentages could not exclude abnormal glucose tolerance. Therefore, it should be recommended to use oral glucose tolerance test in screening of cystic fibrosis related diabetes until an easily

applicable, cost-effective, sensitive and specific method that can be used widely for screening in all patients is developed.

Key words: Cystic fibrosis, cystic fibrosis-related diabetes, oral glucose tolerance test, HbA1c, diabetes screening

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe – Genetik.....	2
2.2. Patogenez	4
2.3. Klinik Bulgular	7
2.4. Kistik Fibrozise Bağlı Gelişen Diyabet	13
2.4.1. Epidemiyoloji.....	13
2.4.2. Risk Faktörleri.....	14
2.4.3. Patofizyoloji	14
2.4.4. Klinik Bulgular	19
2.4.5. Tarama.....	21
2.4.6. Tanı	25
2.4.7. Tedavi.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışma Verileri	32
3.2. Tanımlar	33
3.3. Çalışma Kaynakları	34
3.4. İstatistiksel Yöntemler	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	66
KAYNAKLAR	70
EKLER	
Ek 1. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı	
Ek 2. Kistik Fibrozis Tanılı Hastalarda Glukoz Metabolizmasının Değerlendirilmesi Çalışması Veri Toplama Formu	

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABPA	Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
ADA	American Diabetes Birliği
AGT	Anormal glukoz toleransı
ATP	Adenozin trifosfat
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CFF	Kistik Fibrozis Vakfı
DİOS	Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EAA	Eğri altında kalan alan
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FEF ₂₅₋₇₅	Zorlu ekspirasyon sırasında hacimlerin % 25-75'inin atıldığı periyoddaki ortalama akım hızı
FEV1	Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FVC	Zorlu vital kapasite
GA	Güven aralığı
GIP	Gastrik inhibitör polipeptid
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
HbA1c	Hemoglobin A1c
HLA	İnsan lökosit antijenleri
HOMA-IR	“Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance”
IgE	İmmünglobülin E
IL-8	İnterlökin 8
ISPAD	Uluslararası Pediatrik ve Adölesan Diyabet Topluluğu
KF	Kistik fibrozis
KFBD	Kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet
KFTR	Kistik fibrozis transmembran regülatör
LR-	Negatif olabilirlik oranı

LR+	Pozitif olabilirlik oranı
MODY	“Maturity Onset Diabetes of Youth”
mRNA	Mesajcı RNA
MRSA	Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>
MSSA	Metisilin duyarlı <i>S. aureus</i>
NGT	Normal glukoz toleransı
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PES	Pediyatrik Endokrin Topluluğu
ROC	“Receiver Operating Characteristic”
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
SFT	Solunum fonksiyon testi
SGM	Sürekli glukoz monitörizasyonu
SPSS	“Statistical Package for Social Sciences”
TCF7L2	“Transcription Factor 7-Like 2”
TGF- β	“Transforming Growth Factor- β ”
UKKS	Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi
Vb.	Ve benzeri
VKİ	Vücut kütle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. KFTR yapısı	2
Şekil 2.2. KF mutasyon sınıflaması	4
Şekil 2.3. Kistik fibroziste glukoz homeostazında olası patolojik olaylar	19
Şekil 4.1. Çalışma evreni	36
Şekil 4.2. Çalışmaya alınan hastaların karaciğer hastalığı açısından dağılımı	38
Şekil 4.3. Glukoz toleransına göre FEV1 yüzdesi karşılaştırması	47
Şekil 4.4. Glukoz toleransına göre vücut ağırlığı z skoru karşılaştırması	47
Şekil 4.5. Glukoz toleransına göre boy z skoru karşılaştırması	48
Şekil 4.6. Glukoz toleransına göre VKİ z skoru karşılaştırması	48
Şekil 4.7. Glukoz toleransına göre 0. dakika plazma glukozu karşılaştırması	49
Şekil 4.8. Glukoz toleransına göre 0. dakika plazma insülini karşılaştırması	49
Şekil 4.9. Glukoz toleransına göre 120. dakika plazma glukozu karşılaştırması	50
Şekil 4.10. Glukoz toleransına göre 120. dakika plazma insülini karşılaştırması	50
Şekil 4.11. Glukoz toleransına göre HbA1c yüzdesi karşılaştırması	51
Şekil 4.12. Glukoz toleransına göre HOMA-IR karşılaştırması	51
Şekil 4.13. AGT'mı öngörmede HbA1c yüzdesinin ROC eğrisi	53
Şekil 4.14. HbA1c yüzdesi ile 120. dakika plazma glukozu saçılım grafiği	55

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1 KF’de klinik bulgular ve komplikasyonlar	12-13
Tablo 2.2. Diyabet tiplerinin özelliklerinin karşılaştırması	15-16
Tablo 2.3. Kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet semptomları	19
Tablo 2.4. Kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet tarama yöntemleri	24
Tablo 2.5. KF’li hastaların glukoz toleransına göre sınıflandırılması ve tanı kriterleri	25
Tablo 2.6. Farklı klinik durumlarda KFBD tanı kriterleri	26
Tablo 2.7. KFBD ve diğer diyabet tiplerinin tedavi prensiplerinin ve özelliklerinin karşılaştırılması	27-28
Tablo 3.1. Glukoz toleransına göre hastaların sınıflandırılması	33
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri	38-39
Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların KF mutasyonu alel frekansları	40
Tablo 4.3. Çalışmaya alınan hastaların OGTT sonuçlarına göre dağılımları	41
Tablo 4.4. Çalışmaya alınan hastaların OGTT sonuçlarına göre Sınıflandırılması	41
Tablo 4.5. Çalışmaya alınan hastaların OGTT ve HbA1c ölçümleri	41
Tablo 4.6. Çalışmaya alınan hastaların glukoz toleransı sınıflamasına göre karşılaştırılması	44-45
Tablo 4.7. Hastaların OGTT ve HbA1c ölçümlerinin glukoz toleransı sınıflamasına göre karşılaştırılması	46
Tablo 4.8. AGT gelişimine ilişkin lojistik regresyon analizi sonuçları	52
Tablo 4.9. Anormal glukoz toleransı saptanması için HbA1c yüzdesinin geçerlilik ve güvenilirliği	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm ekzokrin dokuları etkileyen multisistemik bir hastalık olan Kistik fibroziste (KF) yaşam sürelerinin uzaması ile birlikte hastalık ile ilişkili komplikasyonlar artan sıklıkta görülmeye başlamıştır. Son yıllarda artan farkındalık ve tarama testlerinin yaygın olarak uygulanması ile görülme sıklığı daha da artan glukoz homeostaz bozuklukları da bu komplikasyonlar arasındadır. Kistik fibrozise bağlı gelişen diyabetin (KFBD) hastaların klinik durumunda kötüleşmeye neden olması, akciğer fonksiyonlarında azalma, beslenme durumlarında bozulma, yaşam süresi beklentisinde azalma ile ilişkilendirilmesi nedeniyle tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir. KFBD'nin erken dönemde klinik sessiz gidişata sahip olabilmesi nedeniyle güncel rehberler on yaş ve üzeri KF hastalarında yıllık olarak glukoz metabolizmasının değerlendirilmesini önermektedir.

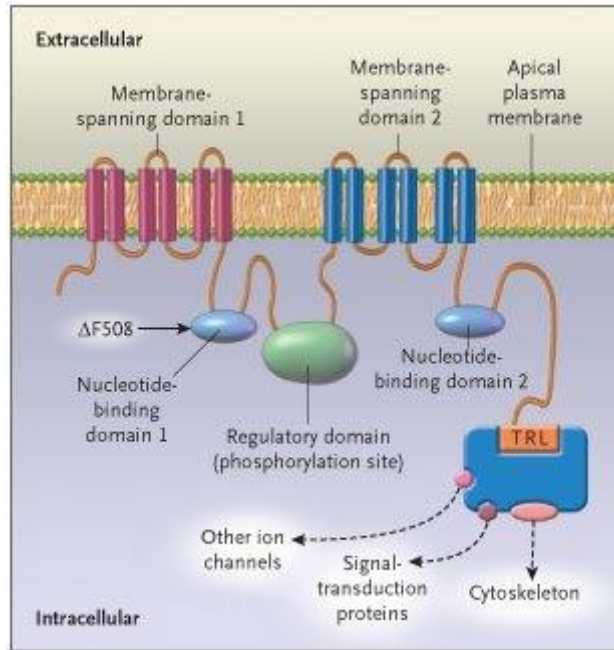
Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda takipli olan ve rutin poliklinik kontrolüne gelen 10-18 yaş arası KF tanılı hastaların güncel kılavuzların önerdiği şekilde glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastaların glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi için oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmış, OGTT sonucunda normal glukoz toleransı (NGT) ve anormal glukoz toleransı (AGT) olan hastalar cinsiyet, tanı yaşı, çalışmaya alındığı yaş, akraba evliliği ve ailede diyabet öyküsü, mutasyon tipi, son bir yılda geçirilen akut pulmoner alevlenme sayısı, vücut ağırlığı, boy ve vücut kütle indeksi (VKİ) z skorları, pubertal gelişim, solunum fonksiyon testleri (SFT), kronik kolonizasyon durumu, karaciğer hastalığı durumu ve kullanılan tedaviler açısından karşılaştırılmıştır. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre olası faktörler belirlenmiş ve çok değişkenli analizlerle AGT gelişimi için olasılık oranlarının hesaplanması hedeflenmiştir. Ayrıca literatürde HbA1c yüzdesinin tanısal açıdan kullanılabileceği ve kullanılamayacağı ile ilgili bir fikir birliği olmadığından HbA1c yüzdesinin tanısal açıdan geçerliliği ve güvenilirliğinin test edilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe – Genetik

Andersen tarafından 1938’de pankreasın kistik fibrozisi olarak adlandırılan KF akciğer, sindirim sistemi (karaciğer safra yolları, pankreas, barsaklar), üreme sistemi (epididim), ter bezleri başta olma üzere tüm ekzokrin dokuları etkileyen multisistemik bir hastalıktır (1, 2). İlk kez 1949 yılında Lowe ve arkadaşları (3) KF’nin otozomal resesif bir genetik hastalık olduğunu öne sürmüşlerdir. 1989’de Kerem B ve arkadaşları (4, 5) Kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) genini tanımlamışlardır. KFTR geninin aynı isimle sentezlediği KFTR proteini hücre membranı apikal yüzünde yerleşik ATP bağlayan kaset süperailisi sınıfında bir protein olup iki transmembran bölge, iki nükleotid (ATP) bağlayan bölge ve bir düzenleyici bölgeden oluşmaktadır (Şekil 2.1) (2, 6). KFTR proteininin epitel hücre apikal membranında oluşturmuş olduğu kanal sıvı ve elektrolit transportunda kritik bir role sahiptir. KFTR kanalının fonksiyonu ile salgıların su ve iyon dengesi düzenlenmektedir.



Şekil 2.1. KFTR yapısı

KF sıklığı ırklar arasında farklılık göstermektedir. Beyaz ırkta diğer ırklara göre daha sık görülmektedir. Beyaz ırkta her 22 kişiden birinin taşıyıcı olduğu düşünülmekte ve 1/2000-1/3500 canlı doğumda 1 KF görülmektedir (7).

KFTR geninde günümüze dek tanımlanmış 2064 genetik mutasyon mevcuttur (8). KFTR proteininin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin klor kanalı aktivitesine göre KFTR geni üzerinde tanımlanan mutasyonlar 6 ana grupta toplanmıştır (9).

Sınıf 1 mutasyonları defektif protein üretimine neden olan anlamsız (non-sense) mutasyonlar olup mRNA’da erken stop kodon oluşur ve fonksiyonel KFTR proteini üretimi gerçekleşmez. G542X, W1282X, R553X mutasyonları yaygın görülen sınıf 1 mutasyonlar olup, sınıf 1 mutasyonlar tüm mutasyonların %22’lik bir grubunu oluşturur (10).

Sınıf 2 mutasyonlar KFTR proteini sentezlendikten sonra hücre içindeki translasyon sonraki süreçlerde meydana gelen bozukluklar nedeniyle oluşur. Mutasyon nedeniyle yanlış katlanmış proteinin hücre içindeki trafiğinin bozulması nedeniyle KFTR proteini yerleşmesi gereken hücre apikal membranına ulaşamaz ve hücre içinde yıkılır. F508del, N1303K, I507del mutasyonları bu sınıftaki mutasyonlardan olup tüm mutasyonların %88’i sınıf 2 mutasyonlardır (10).

F508del mutasyonu KF’de en sık görülen mutasyon olup Kuzey Avrupa ve Amerika’daki KF hastalarında alel sıklığı %70-80’lere ulaşmaktadır (11, 12). Ülkemizde yapılan Türk hastalarda KF mutasyon sıklığı ile ilgili iki çalışmada ise F508del mutasyonu alel sıklığı %25 ve %28,4 olarak bulunmuştur (13, 14).

Sınıf 3 mutasyonlarda KFTR kanalının düzenlenmesinde sorun vardır. KFTR kanalı hücre membranının apikal yüzüne ulaşsa da mutasyonlar nedeniyle kanal aktivite gösterememektedir. Kanalın ATP bağlanan düzenleyici bölgeleri bu sınıf mutasyonlardan etkilenmektedir. G551D beyaz ırkta en yaygın sınıf 3 mutasyondur (11). Sınıf 3 mutasyonlar tüm mutasyonların %6’lık bir grubunu oluşturur (10).

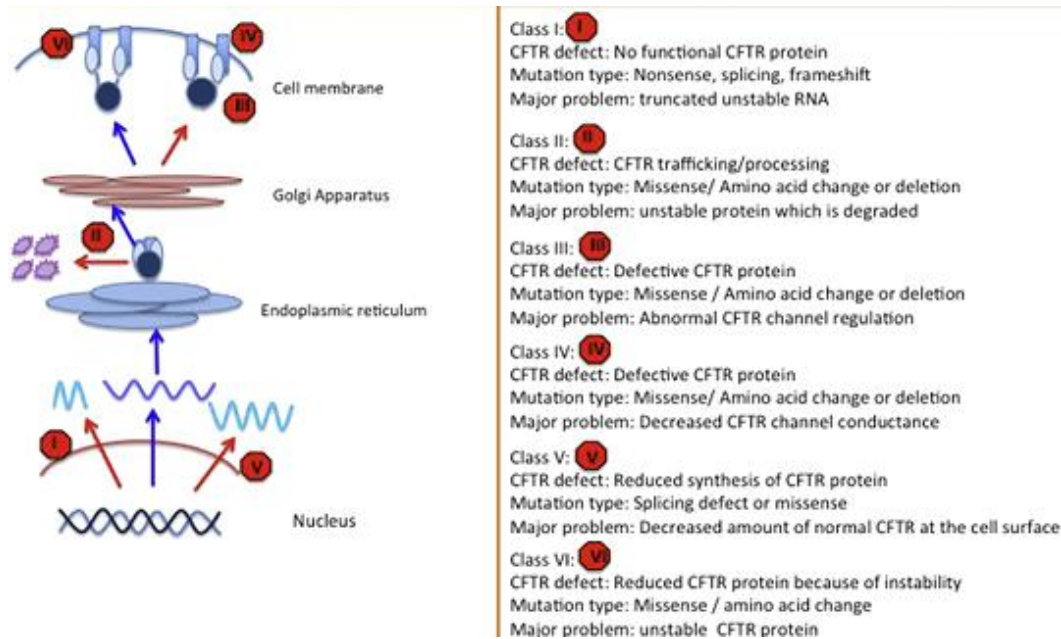
Sınıf 4 mutasyonlarda KFTR kanalının iletkenliğinde ve kanalın açık kalma süresinde azalma vardır. D1152H, R347P, R117H mutasyonları bu sınıftaki mutasyonlardan olup tüm mutasyonların %6’sı sınıf 4 mutasyonlardır (10).

Sınıf 5 mutasyonlar pre-mRNA’dan mRNA’ya geçişte “alternative splicing” işleminde bozukluğa yol açması nedeniyle normal ve anormal KFTR

protein üretilir ve hücre membranında az sayıda normal KFTR kanalı bulunur bu nedenle kanal aktivitesi azalmıştır. 27895G>A ve A455E bu sınıftaki mutasyonlardır.

Sınıf 6 mutasyonlarda membrandaki KFTR kanalının stabilitesi düşüktür bu nedenle hızlıca yıkılır ve kanal aktivitesi azalır. N287Y, 4729insA, 120del23 bu sınıftaki mutasyonlardır. Tüm mutasyonların %5'i sınıf 5 ve 6 mutasyonlardır (10).

KF mutasyon sınıflaması şematik şekilde aşağıda belirtilmiştir (9) (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. KF mutasyon sınıflaması

2.2. Patogenez

Otozomal resesif kalıtım pateninde olan KF, KFTR kanalının fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Fizyolojik olarak ATP bağlayan kaset süperailesi sınıfında bir kanal proteini olan KFTR ATP bağlanması ile konformasyonel değişikliğe uğrar ve anyon iyonlarının elektrokimyasal gradientlerine göre hareketlerine izni verir. Klor iyonunun geçişinde görev alan KFTR kanalının işlev kaybı nedeniyle hücre dışına klor ve bunu pasif olarak izleyen su atılımında bozukluk olur. Bu kanalın bulunduğu ekzokrin fonksiyonu olan akciğer, sindirim

sistemi, üreme sistemi ve ter bezlerinde anormal koyu, dehidrate ve visköz sekresyonlar gelişir.

Hayvan modellerinde de KF hastalığının patogenezi araştırılmıştır. KFTR mutasyonu olan farelerin havayollarında ve submukozal glandlarında klor transportundaki bozukluk nedeniyle anormal sekresyonların olduğu, erken dönemden itibaren akciğer enfeksiyonlarının sık olduğu, mekonyum ileusunun gelişebildiği, malnütrisyonun bulunduğu ayrıca karaciğer enzim yüksekliği bulunan farelere ursodeoksikolik asit verilerek karaciğer enzimlerinin normale geldiği gösterilmiştir. Bu ve benzeri hayvan modelleri hastalığın patogenezi anlamada ve tedavi stratejileri belirlemede yol gösterici olmaktadır.

KF'de en sık tutulan organ olan akciğerde KFTR kanalının çalışmaması sonucu havayolu epiteli üzerindeki sıvının miktarı azalır ve iyonik içeriği değişir. Normal havayolu epitelinde yer alan düşük viskoziteli perisilier tabaka etkin mukosilier klirensin gerçekleşmesine olarak verir. Etkin mukosilier klirens bir çeşit doğal bağışıklık mekanizması ile havayollarını korur. KF'te izotonik ve düşük hacimli perisilier tabaka mukosilier transportun bozulmasına yol açarak mukus tabakasının artmasına ve bu tabakanın kalınlaşp mukus tıkaçları oluşturmasına sebep olur. Bunun dışında anormal içerikteki havayolu yüzeyindeki sıvı içeriğinin sıvıdaki defensin benzeri immun fonksiyonu olan peptidlerin işlev görmesine olanak vermediği şeklinde hipotezler de mevcuttur. Koyu kalınlaşmış mukus tabakası akciğerde göreceli hipoksik bir ortam oluşturur. Mukosilier klirensin bozulması *P. aeruginosa* başta olmak üzere mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve enfeksiyon oluşturmasını kolaylaştırır. Ayrıca *P. aeruginosa* anormal koyu ve visköz salgı ortam nedeniyle gelişen rölatif hipoksik ortama kendini adapte ederek alginat ekspresyonunu artırır ve biyofilm oluşturur. Rölatif hipoksik olan koyu visköz mukus tabakasında akciğer immun yanıtı da azalır böylece kronik havayolu enfeksiyonu gelişir. İmmün sistem de akciğerdeki enfeksiyona karşı mücadele edebilmek için aşırı ve uzun süreli bir yanıt oluşturur. Bu nedenle bronşit, broşiolit, pnömoni şeklinde küçük yaştan itibaren görülen havayolu enfeksiyonları gelişir. Gelişen enfeksiyonlar bronş yapısında hasara neden olarak kalıcı genişlemelere yani bronşektazilere yol açar (15-17).

KFTR kanalı gastrointestinal sistemde farklı dokularda farklı miktarlarda bulunur. Gastrik mukozada KFTR ekspresyonu azken kolanjiyositlerde ve

pankreas intralobüler ve interkale hücrelerinde ekspresyonu çoktur. Gıda alımı ile birlikte pankreatik duktal hücrelerden salgılanması gereken alkali izotonik pankreatik salgının düzenlenmesinde KFTR kanal fonksiyonunun rolü mevcuttur. Asiner hücrelerdeki SCL26A6 kanalı bikarbonat ve klor değişimini yaparak pankreatik lümende alkali ortamın oluşmasını sağlar. Hücre içinden 5-6 kat fazla konsantrasyonda bikarbonat iyonunun lümenine geçebilmesi için pankreastaki KFTR kanalının fonksiyonu kritik önemdedir. Pankreatik salgıda tripsinojen başta olmak üzere birçok proenzim bulunur. Tripsinojen alkali olmayan ortamda aktif tripsine dönüşerek pankreasın hasarlanmasına yol açar. Ayrıca KFTR kanalının fonksiyon gösterememesi hücre içinde kalsiyum iyonunun artışı buna bağlı mitokondriyal hasara sebep olarak pankreatik dokuda hasara neden olur (18). Pankreatik doku hasarı, fibrozis ve kanal dilatasyonları KF hastalarında sağlıklı bireylere göre daha sık bulunmuştur. Bu pankreastaki koyu sekresyonların birikip kanalların tıkanıklığına yol açması ve pankreas asiner dokusunun yıkımına bağlanmıştır. KF'te intrauterin dönemde pankreatik hasarlanmanın başladığı hayvan modellerinde gösterilmiştir. Pankreatik dokunun hasarlanmasına bağlı olarak pankreasın ekzokrin fonksiyonlarının yanı sıra adacık hücrelerinin de hasarlanması nedeniyle endokrin fonksiyonlarda da bozukluk meydana gelir (19).

Karaciğerde KFTR kanal bozukluğu nedeniyle kolanjiyositlerden klor ve bikarbonat sekresyonu azalır bu nedenle safranın akışkanlığı ve alkaliliği azalır. Bunun yanı sıra anormal müsin sekresyonu safrada tıkaçlar oluşturur ve bilier obstrüksiyon meydana gelir. Bilier obstrüksiyon toksik safra asitleri oluşturarak hepatosit hasarına ve stellat hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Stellat hücre aktivasyonu ile TGF- β başta olmak üzere profibrojenik sitokinler artar periportal fibrozis ve bilier siroz gelişir (20, 21).

KF'nin barsaklardaki ekspresyonu duodenumdaki Brunner bezlerinde yüksek seviyede ve kolonda orta seviyede mevcuttur. KFTR fonksiyon bozukluğu nedeniyle barsakta anyon ve sıvı transportu bozulur. Dehidrate ve azalmış bikarbonatlı pankreatik salgı nedeniyle proksimal bağırsakta uzamış asidite meydana gelir. Değişen çevre ile barsakta mukus birikimi meydana gelir. Yenidoğan döneminde zaten koyu olan mekonyum daha visköz hale gelir ve mekonyum ileusu tablosu gelişebilir. İlerleyen yaşlarda benzer şekilde mukus ve feçesin ilioçekal bölgede birikimi ile karın ağrısı, distansiyon ve ince barsakta

hava sıvı seviyelerinin oluşması ile karakterize distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS) gelişebilir. Besinlerin ve yağda eriyen vitaminlerin sindirimi ve emilimindeki bozukluk nedeniyle KF hastalarında malnütrisyon ve büyüme geriliği meydana gelir (22, 23).

KF erkeklerde üriner sistemde vas deferenslerin yokluğuna sebep olarak infertiliteye yol açmaktadır. Intrauterin dönemde koyu visköz salgılara bağlı gelişen tıkaçlar nedeniyle gelişen inflamasyona bağlı olarak bu durumun geliştiği hipotez edilse de hayvan çalışmalarında bu durum açıkça gösterilememiştir. Hayvan çalışmalarında mezonefrik kanaldan vas deferensin geliştiği ve intrauterin dönemde involüsyona uğradığı gösterilse de patogenezi net değildir (24-26).

Ter bezlerinde KFTR sıvı ve elektrolitlerin sekresyonu yanında absorpsiyonunda da kritik role sahiptir. Ter bezlerinde KFTR disfonksiyonuna ikincil olarak klor absorpsiyonunun yapılamaması nedeniyle sodyumun da geri emilimi gerçekleşemez. Hipertonik sodyum klorür içerikli (tuzlu) ter meydana gelir ve bu da klinikte hastalara pilokarpin ile kolinerjik uyarı verilerek ter testi yapılmasına ve hastalara tanı konulmasına yardımcı olur. Ayrıca özellikle sıcak hava koşullarında terleme ile kaybedilen sodyum klor ve su dehidratasyon ve Psödobartter sendromuna yol açar (27).

Böbreklerde özellikle korteks ve dış medullada KFTR mRNA ekspresyonu olduğu bilinmektedir ve KFTR, proksimal ve distal tübül epitelinin apikal bölgelerinde gösterilmiştir. Ayrıca, KFTR'ın proksimal tübülden reseptör aracılı endositoz ile düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geri emiliminde rol oynadığı ve KF'li kişilerde bu proteinlerin renal geri emiliminde sorun olduğu öne sürülmektedir (1).

2.3. Klinik Bulgular

KF'de klinik bulgular hastanın yaşına, hastalığın ağırlığına ve tutulan sistemlere göre değişkenlik gösterir. Multisistemik bir tutulum olduğundan klinik bulgular heterojendir. Klor ve buna bağlı olarak sodyum ve su transportunda bozukluk nedeniyle oluşan koyu ve visköz salgılar klinik bulguların oluşmasında ana fizyopatolojik mekanizmadır (28).

KF'e ait klinik bulgular prenatal dönemde yapılan ultrasonografilerde saptanabilir. Yapılan bir çalışmada 18 yılda intrauterin dönemde yapılan ultrasonografilerde fetal barsak anomalilerinin saptandığı 694 vakanın değerlendirmesinde hiperekojen barsak, safra kesesinin görülememesi ve dilate barsak segmentinin görülmesinin KF açısından anlamlı olduğu, intrauterin dönemde barsak anomalisinin görüldüğü KF hastalarının %53'ünde doğum sonrası mekonyum ileusu geliştiği gösterilmiştir (29). Vaka serilerinde intrauterin dönemde abdominal distansiyon, mekonyum peritoniti görülüp doğumunda kolonik perforasyon saptanarak KF tanısı alan hastalar da mevcuttur (30).

Yenidoğan döneminde görülen mekonyum ileusu KF hastalarının beşte birinde görülür. Visköz mekonyum terminal ileumda obstrüksiyona yol açar. Dilate barsak segmentlerinde volvulus, intestinal atrezi, iskemik nekroz görülebilir ve bunun sonucunda perforasyon mekonyum peritoniti, peritoneal kalsifikasyon gelişebilir. Mekonyum ileusu KFTR'nin sınıf 1-3 mutasyonları ile daha sık ilişkilendirilmiştir (31). Leeuwen ve arkadaşlarının (32) yaptığı tek merkezli bir çalışmada 25 yıl boyunca tanı konulan KF infantların %5,7'sinde kolestaz olduğu, kolestazın mekonyum ileusu ile prezente olan vakaların %27'sine eşlik ettiği gösterilmiş yenidoğan kolestazının ayırıcı tanısında KF'in de bulunması gerektiği söylenmiştir. Uzamış yenidoğan sarılığı nadirdir ve genellikle mekonyum ileusu, parenteral beslenme ve kolestazisi artıran diğer nedenlerle birlikte görülebilir. Visköz safranin intrahepatik safra kanallarını tıkaması sonucu gelişir ve olguların %0,7'sinde görülür (1). Yenidoğan döneminde solunum sisteminde solunum sıkıntısı, takipne, hipoksi öksürük, vizing, bronşiolit benzeri tablo gelişebilir. Akciğer filminde havalanma artışı, segmental lobar atelektaziler, pnömoni bulguları görülebilir.

Süt çocukluğu döneminde yenidoğan dönemine benzer şekilde solunum sistemi bulguları gelişebilir. Öksürük, vizing, pnömoni bulguları tekrarlayabilir, öksürüğe pürülan vasıfta balgam eşlik edebilir. Yapılan çalışmalarda infant dönemindeki KF hastalarında *H. influenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* gibi KF'de sık görülen patojenlerin saptandığı ayrıca patojen mikroorganizmalardan bağımsız olarak lökositlerin, nötrofillerin ve IL-8 gibi inflamatuvar belirteçlerin arttığı gösterilmiştir (33). Ülkemiz gibi sıcak iklime sahip bölgelerde KF hastalarında aşırı terleme ve terle tuz kaybı olması nedeniyle dehidratasyon, hipokalemi

hipokloremi ile birlikte alkalozun görüldüğü Psödobartter sendromu gelişebilir. Dahabreh ve arkadaşlarının (34) Ürdün'de yaptığı bir çalışmada 10 yıl boyunca takip ettikleri 110 KF hastasının %16,3'ünde Psödobartter sendromu geliştiği, bu tablonun tamamının yaz aylarında ve infantlarda görüldüğü bildirilmiştir. KF hastalarının %85'inde pankreasın ekzokrin yetersizliği mevcuttur. Bu nedenle süt çocukluğu döneminde hastalarda tekrarlayan kronik ishal, yağlı ve pis kokulu dışkılama görülebilir ve malabsorbsiyona ikincil olarak hastalarda malnütrisyon hipoproteinemi, ödem, anemi, koagülopati ve büyüme geriliği görülebilir. Rektal prolapsus süt çocukluğu ve ilerleyen dönemlerde KF hastalarında görülebilir. Yapılan retrospektif bir çalışmada rektal prolapsusu olan hastaların %3,6'sının KF olduğu ve KF hastalarının %3,5'inde rektal prolapsus görüldüğü bildirilmiştir (35).

Çocukluk döneminde tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına ikinci gelişen bronşektaziler görülebilir. Akciğer enfeksiyonlarının sayısı ve şiddeti arttıkça bronşektazi, atelektazi, kor pulmonale, göğüs ön arka çapında artış, çomak parmak oluşumu, solunum yetmezliği, mikroorganizmaların kronik kolonizasyonu gibi bulgular tabloya eklenir (1). Alt havayollarında olduğu gibi KF'de üst havayollarını ilgilendiren bulgular da mevcuttur. Burun tıkanıklığı, pürülan burun ve geniz akıntısı baş ağrısı, öksürük, anosmi grafilerde paranazal sinüslerde opasifikasyon ile karakterize kronik rinosinüzit görülebilir. Yapılan çalışmalarda KF hastalarının kronik rinosinüzit bulguları olsa da yakınma olarak dile getirmedikleri ancak %20'lik bir hasta grubunun bu nedenle endoskopik sinüs cerrahisi geçirdiği bildirilmiştir. Nazal poliplerin görülme prevalansının 6 yaş altı hastalarda %18 iken adölesan dönemde %45'lere yükseldiği, tekrarlayan nazal polipi olan vakalarda ayırıcı tanıda KF'in düşünülmesi gerektiği söylenmiştir (36-38). Terminal ileumda mukus ve feçes plağı nedeniyle gelişen ince barsak obstrüksiyonu tablosu olan DİOS KF hastalarının %10-24'ünde görülür. Mekonyum ileusu öyküsü, pankreatik yetersizlik, geçirilmiş cerrahi ve ağır genotip bu komplikasyon için risk faktörleri olarak saptanmış olup hastalarda abdominal distansiyon karın ağrısı bulantı kusma gibi semptomlar oluşturur (39).

Adölesan dönemde hastalığa ait büyüme geriliği, pubertede gecikme, osteoporoz, KF'e bağlı gelişen diyabet gibi endokrinolojik komplikasyonlar gelişir ve hemoptizi pnömotoraks alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), kronik

solunum yetmezliği, bilier siroz gibi bazı komplikasyonlar daha sık görölür. KF'e bağlı gelişen karaciğer hastalıkları akciğer kaynaklı ve transplantasyona bağlı ölümlerin ardından KF'de ölüme sebep olan en sık üçüncü nedendir. Adölesan dönemde görölme sıklığı en yüksektir. Karaciğer hastalıkları klinik olarak geniş bir spektrumda bulgu verebilir. Neonatal dönemde kolestaz olabildiği gibi ilerleyen dönemlerde karaciğer enzimlerinin yükselmesi, kolestaz, sklerozan kolanjit, hepatosteatoz, fokal bilier siroz ve mikrosafra kesesi, kolelitiazis bulguları ve siroza bağlı portal hipertansiyon ve varis kanamaları görülebilir (40, 41). KF hastalarında akciğerde artan sistemik pulmoner damarlar arası bağlantılar, bronşial arterlerde hipertrofi ve proliferasyon, kronik inflmasyon ve enfeksiyonlar hemoptizi gelişmesine yol açabilir Hemoptizi KF hastalarının %9,1'inde masif hemoptizi %4,1'inde gösterilmiştir, masif hemoptizide mortalite riski mevcuttur. Konservatif tedaviye yanıt alınamayan olgularda bronşial arter embolizasyonu ya da cerrahi gereksinimi olabilir (42, 43). Pnömotoraks KF hastalarında görölebilen ciddi bir komplikasyondur. KF tanılı 28 858 hastanın 10 yıllık izlendiği bir çalışmada sıklığı %3,4 olarak saptanmış, pnömotoraks için risk faktörleri balgam kültüründe *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus* üremesi, FEV1 %30'un altında olması, pankreatik yetersizlik, ABPA ve masif hemoptizi olduğu pnömotoraks medyan yaşının 21 olduğu ve 2 yıllık mortalitede artışa neden olduğu gösterilmiştir. İlk kez gelişen pnömotoraksta göğüs tüpü takılarak ya da konservatif tedavi denenerek izlem yapılabilir, tekrarlayan pnömotorakslarda plöredezis seçeneği düşünölmelidir (44). *Aspergillus fumigatus* antijenlerine karşı gelişen bronşial inflamasyon, havayolu destrüksiyonu ve bronşektazi ile karakterize bir klinik tablo olan ABPA'nın KF hastalarında prevalansı %2-8 arasında görölmektedir ve bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Klinikte öksürük, hırıltı, balgam renginde koyulaşma, görüntöleme tetkiklerinde yeni gelişen infiltrasyonlar, solunum fonksiyon testlerinde düşüş, periferik kanda eozinofili, total ve aspergillus spesifik IgE yüksekliği ve aspergillus spesifik deri testi pozitifliği görölür, tedavisinde steroid, antifungal, omalizumab verilebilir (45, 46). KF hastalarının pubertal dönemdeki büyümesi çeşitli çalışmalarda analiz edilmiş büyüme atağının zamanlamasının gecikmediği ancak yaşıtlarına oranla tepe büyüme hızının yaşıtlarına göre düşük olduğu gösterilmiştir. Yaşa göre boy ve ağrılık yüzdelerinin yüksek olmasının erişkin dönemdeki yaşam beklentisi ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (47). Yağda eriyen vitaminlerin ve kalsiyum emiliminin eksikliği, glukokortikoid kullanımı, kronik inflamasyon, seks steroidlerinin eksikliği ve büyüme hormonu aksındaki değişiklikler nedeniyle KF ilişkili kemik hastalıkları gelişir. KF hastalarının 1/3'ünde kırık geliştiği bildirilmiştir. Erişkin KF hastalarının dahil edildiği bir sistematik derlemede hastaların %38'inde düşük mineral dansitesi olduğu, %23,5'inde osteoporoz görüldüğü, %14'ünde vertebral %19,7'sinde vertebra dışı kırıkların geliştiği bildirilmiştir (48).

Erişkinlik döneminde tanı alan KF hastalarında bronşektazi, kronik rekürren havayolu enfeksiyonları, kronik sinüzit, nazal polip gibi havayollarını ilgilendiren bulgular olabildiği gibi aralıklı kabızlık, ishal ya da tekrarlayan pankreatit gastrointestinal semptomlar ya da azospermi bilateral vas deferens yokluğu gibi genitoüriner bulgular görülebilir (49). İdiopatik akut rekürren pankreatit ve kronik pankreatiti olan 42 adolesan ve erişkin hastaya yapılan KFTR analizinde hastaların yarısında bir ya da iki KF genetik varyantı bulunmuştur ve erişkin grupta kontrol grubuna göre en az bir KF mutasyon görülme olasılık oranının 3 olduğu saptanmıştır (50). Bir başka çalışmada 134 kronik pankreatitli hastanın 18'inde (%13,4) en az bir KFTR mutasyonu saptanmış ve bu hastaların alkol ve sigara kullanmadığı ve daha genç yaşta prezente olduğu bildirilmiştir (51). KF'li erkek hastaların %95'inde konjenital bilateral vas deferens yokluğu mevcuttur, infertilite nedeniyle değerlendirilen erkeklerde %1-2 oranında konjenital bilateral vas deferens yokluğu saptanmaktadır. Bu nedenle konjenital bilateral vas deferens yokluğu saptanan olgulara KFTR analizi yapılmalı, KFTR mutasyonu saptananlara genetik danışma ve yardımcı üreme teknikleri hakkında bilgi verilmelidir (25).

CFF (Cystic Fibrosis Foundation) 2017 yılı hasta kayıtları ile ilgili raporunda 29887 hastanın tanı anındaki bulguları özetlenmiştir. Hastaların tanı anında %36,1'inin akut ya da persistan solunumsal anormalliklerinin olduğu, %28,1'inin büyüme geriliği ve malnütrisyonunun bulunduğu, %21,5'inin steatore, malabsorbsiyon veya anormal dışkı özelliklerinin olduğu, %17,4'ünün mekonyum ileusu ya da diğer intestinal obstrüksiyonlarının olduğu, %3,5 hastanın nazal polibi ya da sinüs hastalıkları olduğu, %3 hastanın elektrolit dengesizliğinin olduğu, %2,7 hastada rektal prolapsus olduğu, %1,1 hastada karaciğer problemlerinin olduğu, ödem, çomak parmak, infertilitenin binde beşerlik sıklıkta

olduğu, %4,6'sının diğer klinik özelliklerinin olduğu saptanmıştır. Ayrıca semptomu olmadan tanı konulan hastaların %25,1'inin yenidoğan taraması ile, %14,7'sinin aile hikayesi olması nedeniyle, %11,9'unun DNA analizi ile ve %2,4'ünün prenatal dönemde yapılan koryon villus rneklemesi ya da amniyosentez ile tanı aldığı belirtilmiştir (52).

Yaştan bağımsız olarak KF'de görülen klinik bulguların ve komplikasyonların organlara göre dağılımını Tablo 2.1'de verilmiştir (6).

Tablo 2.1. KF'de klinik bulgular ve komplikasyonlar

Genel bulgular	Kalp
<ul style="list-style-type: none"> • Büyüme geriliği • Vitamin eksikliği (A,D,E,K) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sağ ventrikül hipertrofisi • Pulmoner arter dilatasyonu
Akciğer	Barsak
<ul style="list-style-type: none"> • Bronşektazi • Bronşit • Bronşiolit • Pnmoni • Atelektazi • Hemoptizi • Pnmotoraks • Reaktif hava yolu • Kor pulmonale • Respiratuvar yetmezlik • Bronşların mukoid etkilenmesi • ABPA 	<ul style="list-style-type: none"> • Mekonyum ileusu • Mekonyum peritoniti • Rektal prolapsus • İnvajinasyon • Volvulus • Fibrozan kolonopati • Apandisit • İntestinal atrezi • DİOS • İnguinal herni
Burun ve sinsler	Mide
<ul style="list-style-type: none"> • Nazal Polip • Sinzit 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrozefagial refl hastalığı
Karaciğer	Pankreas
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatosteatoz • Portal hipertansiyon 	<ul style="list-style-type: none"> • Pankreatit • İnsülin eksikliği • Semptomatik hipoglisemi • Diyabet

Tablo 2.1. KF’de klinik bulgular ve komplikasyonlar (devam)

Safra kesesi	Genitoüriner sistem
<ul style="list-style-type: none"> • Bilier siroz • Yenidoğanda obstrüktif sarılık • Kolelitiazis 	<ul style="list-style-type: none"> • İnfertilite (vas deferens yokluğu, aspermi) • Amenore
Dalak <ul style="list-style-type: none"> • Hipersplenizm 	<ul style="list-style-type: none"> • Gecikmiş puberte

2.4. Kistik Fibroze Bağlı Gelişen Diyabet

KF tedavisindeki gelişmeler, bakım olanaklarının artması ile birlikte hastaların yaşam sürelerinin uzamıştır. CFF ve Kanada Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi 2017 yılı yıllık raporlarına göre 2017 yılında doğan bir KF hastasının medyan yaşam süresi ABD’de 46,2, Kanada’da 53,2 yıl olarak öngörülmektedir (52, 53). KF hastalarının yaşam sürelerinin artması ile birlikte hastalık ilişkili komplikasyonlar adölesan ve erişkin dönemde görülmeye başlanmış ve görülme sıklıkları artmıştır. KF hastalarında glukoz homeostaz bozuklukları yaşam sürelerinin uzaması ile birlikte artan sıklıkta görülmeye başlamıştır. KF’de glukoz homeostaz bozukluklarının tanınması ve tedavisinde doktorların yaklaşımı ile ilgili bir çalışma ilk kez 1998 yılında yapılmış, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin taranması ve tedavisindeki farklılıkların kaldırılması için bir konsensus sağlanması gerektiği bildirilmiş ertesi yıl KFBD’nin tanı ve tedavisi için ilk klavuz yayınlanmıştır (54, 55).

2.4.1. Epidemiyoloji

KFBD KF hastalarında sinüs hastalıkları, astım ve reflüden sonra en sık gelişen komplikasyondur (52). KF hastalarında yaşam sürelerinin artması, KFBD konusunda farkındalığın artması ve taramaların yapılması ile komplikasyonun görülme sıklığında artış olmuştur. 15 yıllık bir süreçte KF hastalarına yıllık OGTT yaparak takip eden bir merkezde yapılan çalışmada KFBD prevalansı 10 yaşın altında %2, 11-17 yaş grubunda %19, 18-29 yaş grubunda %40, 30 yaş üzerinde %45-50 oranında görülmüştür. Aynı çalışmada KF insidansı 100 hasta için yılda 2,7 vaka olarak saptanmıştır (56). Kanada’da 2017 yılı raporlarına göre KF

hastalarının % 22,4'ünde, 18 yaş altında %3,1'inde, 11 yaş altında %0,3'ünde KFBD saptanmıştır. 2017 ABD verilerinde de hastaların %18,5'inde, 18 yaş altı hastalarda %5,3'ünde KFBD saptanmıştır (52, 53). Ülkemizde 2017 yılı ulusal KF kayıt sisteminde (UKKS) diyabet prevalansı %3,41 olarak bildirilmiştir (57). Kayıtlı hastaların tüm popülasyonu kapsamaması, rutin yıllık OGTT taramasının düzenli bir şekilde uygulanmaması ve erişkin KF hastalarının batı ülkelerine göre daha düşük oranda olması nedeniyle prevalansın düşük olduğu öngörülmektedir.

2.4.2. Risk Faktörleri

KFBD hastaların klinik gidişatını ve mortalitesini olumsuz yönde etkilediğinden risk faktörlerinin saptanması hastaların yönetiminde önemlidir. Sekiz bin iki yüz kırk yedi KF hastasının dahil edildiği uzun süreli gözlemsel epidemiyolojik bir çalışmada KFBD için risk faktörleri araştırılmıştır. İleri hasta yaşı, kadın cinsiyet, pankreatik yetersizlik, F508del genotipi bulunması, azalmış pulmoner fonksiyonlar, artmış sıklıktaki pulmoner alevlenme, balgamda görülen patojenlerin sıklığının artması, kötü nutrisyonel durum ve karaciğer hastalığı bulunması risk faktörü olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak ABPA anlamlı çıksa da bu durumun ABPA tedavisinde steroid kullanımına ikincil olabileceği düşünülmüştür (58). Birleşik Krallıkta 8047 hastanın 4 yıllık kayıt verileri ele alınarak yapılan bir başka çalışmada *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonunu KFBD için bağımsız risk faktörü olmadığı saptanmıştır (59). OGTT'de bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransının (BGT) da KFBD gelişimi için prediktör olduğu gösterilmiştir (60).

2.4.3. Patofizyoloji

KFBD ADA'nın (American Diabetes Association) güncel sınıflamasında tip1, tip 2, gestasyonel diyabet dışında diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri içerisinde yer almaktadır. Bu grupta monogenik diyabet sendromları (neonatal diyabet, MODY (Maturity Onset Diabetes of Youth)), ekzokrin pankreas hastalıkları (KF, pankreatit) ve ilaç ya da kimyasallarla indüklenen diyabet yer almaktadır (61). Bikarbonattan fakir, koyu, visköz pankreatik sekresyonlar sonucu gelişen tıkanıklıklar, pankreatik proenzimlerin aktivasyonu nedeniyle pankreatik doku hasarlanır. Pankreatik dokunun hasarlanmasına bağlı

olarak pankreas ekzokrin fonksiyonlar yanı sıra adacık hücrelerinin da hasarlanması nedeniyle endokrin fonksiyonlarda da bozukluk meydana gelmektedir (19). KFBD gecikmiş ve azalmış insülin sekresyonu ve genellikle normal insülin duyarlılığı ile karakterize bir tablodur (48). KFBD'nin tip 1 ve tip 2 diyabet ile benzer ve ayrıştığı noktalar Tablo 2.2'de mevcuttur (62, 63).

Tablo 2.2. Diyabet tiplerinin özelliklerinin karşılaştırması

	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet	KFBD
Prevalans	%0,2	%11	%35
Başlangıç	Genellikle akut	Sinsi	Sinsi
Zirve başlangıç yaşı	Çocukluk, gençlik	Erişkin	18-24 yaş arası
Genel vücut özelliği	Normal	Obez	Normal ya da zayıf
Otoimmün etyoloji	Var	Yok	Yok
İnsülin eksikliği	Hemen tamamında	Kısmi, değişken	Ağır, tümünde değil
İnsülin duyarlılığı	Biraz azalmış	Çok azalmış	Biraz azalmış ¹
Hipertansiyon	Nadir	Sık	Nadir
Dislipidemi	Nadir	Sık	Nadir
Ketozis gelişimi	Sık	Nadir	Nadir
Genel tedavi ajanları	İnsülin	Diyet, insülin, anti diyabetikler	İnsülin
Mikrovasküler komplikasyonlar	Var	Var	Var
Makrovasküler komplikasyonlar	Var	Var	Yok
Metabolik sendrom	Yok	Var	Yok
Pankreas adacıkları	Otoimmün olarak yıkılmış	β hücrelerinin kendisinde defekt	Ekzokrin doku yıkımına bağlı hasarlanma

Tablo 2.2. Diyabet tiplerinin özelliklerinin karşılaştırması (devam)

Amiloid	Yok	Var	Var
GLP-1	Normal	Normal ya da azalmış sekresyon	Azalmış sekresyon ²
		Etkinliği normal	
GIP	Normal	Normal ya da azalmış sekresyon	Normal sekresyon, azalmış etkinlik
Hiperglukagonemi	Yok	Var	Yok
Genetik yatkınlık	HLA D3 ve D4	TCF7L2	TCF7L2
Ölüm	Kardiyovasküler	Kardiyovasküler	Pulmoner

¹ Akut hastalıkta insülin duyarlılığı azalır.

² Pankreatik enzim replasmanı ile sekresyonu artar.

KFBD diyabet adacık hücre harabiyetine ikincil insülinopeni dışında hastalığın kendine has özellikleri nedeniyle birçok durumdan etkilenir. Kronik inflamasyon ve pulmoner alevlenmeler nedeniyle artan inflamatuvar sitokin ve stres hormonlarına ikincil insülin direnci, yüksek enerji harcanması, malnütrisyon durumu, anormal intestinal geçiş zamanı, karaciğer disfonksiyonu, kortikosteroid ve immun supresan kullanımı kullanımı, artmış insülin klerens oranı, glukagon eksikliği ve genetik faktörler bunların başlıcaları olarak sayılabilir (63, 64).

Yapılan hayvan deneylerinde KFTR mutasyonu olan farelerin β hücre fonksiyonlarının etkilenmediği, insanların pankreas adacıklarında KFTR mRNA'sının az miktarda eksprese edildiği ve KFTR protein aktivitesinin saptanmadığı gösterilmiş, KFBD'nin intrinsik olarak adacık hücre disfonksiyonundan kaynaklanmadığı düşünülmüştür (64). İnsan ve rodentler üzerinde yapılmış bir başka çalışmada glukagon salgılayan α hücrelerinde KFTR kanalının cAMP bağımlı salınımında negatif yönde regülatör olduğu gösterilmiş, KFTR defektinde glukagon salınımının regülasyonunun bozulduğu, somatostatin salgılayan delta hücrelerinde KFTR ekspresyonu olmadığı gösterilmiştir (65). Ekzokrin yetmezliği olan ve olmayan KF hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ekzokrin yetmezliği olan hastaların alfa, beta ve pankreatik polipeptid

hücrelerinin fonksiyonlarının tamamının azaldığı bu durumun ortak bir patogenezin sonucu olarak gerçekleştiği öne sürülmüştür (66). KF'li hastalarla yapılan otopsi çalışmalarında ise KFBD'li hastaların pankreaslarının fibrozise ve yağlı değişikliğe uğradığı, adacık hücrelerinin kütesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu durumun ekzokrin pankreasın obstrüktif hasarlanmasına ikincil olduğu düşünülmüştür. Tip 1 diyabetten farklı olarak patogeneizde otoimmün bir hadise düşünülmesine de KFBD'si olan 837 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %8,5'inde β hücrelerine karşı otoantikörlerin saptandığı, bu sıklığın genel popülasyona göre daha yüksek olduğu, kız cinsiyet, erken başlangıç yaşı, daha yüksek doz insülin tedavisi ihtiyacı ile ilişkili olduğu saptanmış, hipoglisemi ve ketoasidozun otoimmünitesi olan KF hastalarında olmayanlara göre daha sık olduğu gösterilmiştir (67).

Sekresyonu besinler, diğer hormonlar ve nöral faktörler tarafından düzenlenen insülinin ağız yoluyla besin alımı sonrası kandaki seviyesi ilk 30 dakika içinde artar 60. dakikada zirveye ulaşır bazal seviyesine 2-3 saat içerisinde döner. Damar içi glukoz verilmesinde ise bifazik salınım paterni gösterir. KF hastalarında yapılan çalışmalarda damar içi glukoz infüzyonu sonrası gerçekleşmesi gereken erken faz insülin sekresyonunda azlık olduğu gösterilmiştir (63). KFBD patogenezinde β hücrelerinin hasarına bağlı olarak gelişen insülinopeni yanı sıra beta hücre fonksiyonu ile ilgili farklılıklar da mevcuttur. Oral glukoz yüklemesi sonrası insülin salınımının NGT, BGT ve KFBD olan gruplarda sırasıyla normalin %88, %87 ve %45'ine azaldığı ve KFBD hastalarında zirve insülin konsantrasyonlarına ulaşma süresinin 30-60 dakikadan 90-120 dakikaya uzadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada oral glukoz yüklemesi sonrası olması gereken glukagon sekresyonundaki supresyonun olmadığı, hipoglisemi ile indüklenen glukagon cevabının azaldığı gösterilmiş, glukagon sekresyonunun regülasyonunda bozukluk olduğu kanısına varılmıştır. İnsülin kinetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda insülin klerensinin %30-40 oranında arttığı, insülin reseptörlerinin sayısının arttığı bunun reseptör aracılı degradesyona sebep olarak insülinopeniyi geliştirebileceği düşünülmüştür (68). Bir başka çalışmada 146 pankreatik yetersizliği olan ve olmayan KF hastası değerlendirilmiş, yapılan OGTT'de tüm gruplarda insülin sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir (69).

KF hastalarında oral yolla besin alımı ile salgılanan inkretin hormon aksı ile ilgili çalışmalarda glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Pankreatik yetersizliği olan hastaların olmayanlara göre besin alımı sonrası ilk 30 dakikadaki GLP-1 ve gastrik inhibitör polipeptit (GIP) cevaplarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (70). Adölesan yaş grubunda pankreatik yetersizliği olan KF hastalarında yapılan bir başka çalışmada pankreatik enzim replasmanı alan hastalarda GLP-1 ve GIP düzeylerinin normalize olduğu, gastrik boşalmanın yavaşladığı ve yemek sonrası hiperglisemilerinin azaldığı gösterilmiştir (71).

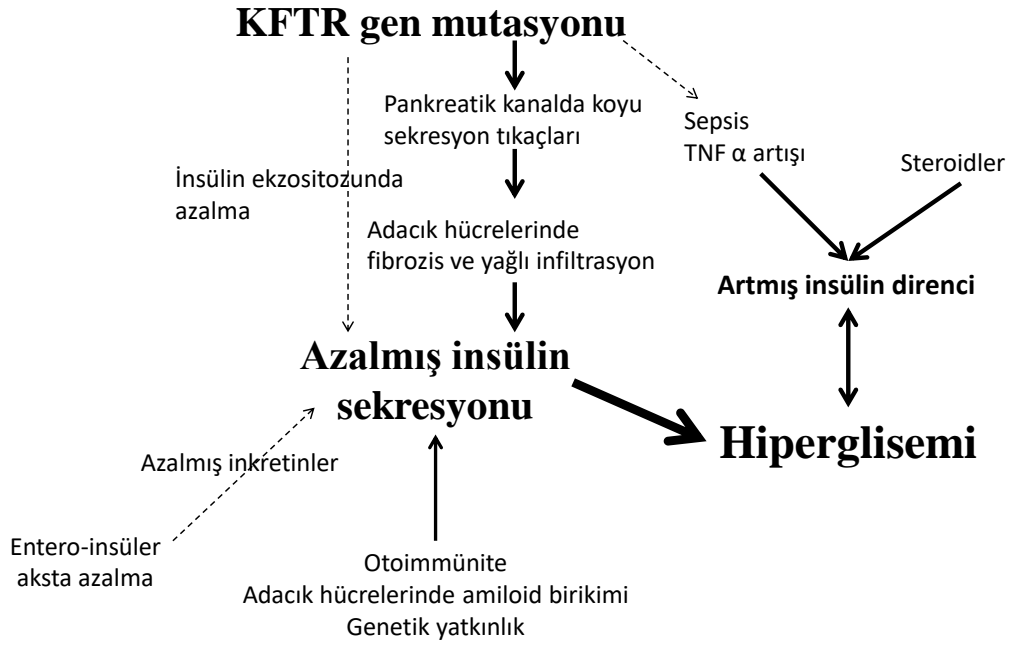
KF'li hastaların ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir otopsi çalışmasında KFBD olanların %69'unda, diyabet sınırında olanların %17'sinde adacık hücrelerinde amiloid birikimi görülmüş, diyabetik olmayan ve kontrol grubunda ise amiloid birikimi görülmemiştir (72).

Yapılan çalışmalarda aile öyküsünün de KFBD için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yapılan genomik çalışmalarda SLC26A9, TCF7L2, CDKN2A/B, CDKAL1 ve IGF2BP2 genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri KFBD gelişimi ile ilişkilendirilmiş ve bu beş gen lokusunda varyansın %8,3 olduğu popülasyonla kombine edildiğinde atfedilebilir riskin %68 olduğu hesaplanmış bu genlerin KFBD gelişimi için modifiye edici genler olduğu düşünülmüştür (73).

Glukokortikoid tedavisi kullanılması gereken 25 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 25 hastanın 13'ünde KFBD, 2 hastada BGT geliştiği gösterilmiş, KFBD gelişen hastaların 9'unda glukokortikoid tedavisi kesilmesi sonrası 5 hastanın normal glukoz toleransına geri döndüğü gösterilmiştir (68).

Gebelik dönemindeki KF hastalarında plasental hormonlar progesterona bağlı olarak gestasyonel diyabet gelişmektedir. Maternal insülin sensitivitesi %50 azalmaktadır. Gebelik öncesi NGT olan 11 KF hastasının 5'inde gebelik döneminde KFBD gelişmiş ve insülin tedavisi kullanmış, doğum sonrası tamamı tekrar NGT sahip olmuş ve insülin tedavileri kesilmiştir (68).

KF'de glukoz homeostazında meydana gelen olası patolojik olaylar Şekil 2.3'de şematik olarak özetlenmiştir (74).



Şekil 2.3. Kistik fibroziste glukoz homeostazında olası patolojik olaylar

2.4.4 Klinik Bulgular

KFBD genellikle sinsi başlangıçlıdır ve erken evrelerde klinik olarak sessiz bir gidişata sahip olabilir. Klinikte akut pulmoner alevlenmeler, glukokortikoid tedavisi, gece sürekli enteral nutrisyon ile beslenmeye başlanması gibi durumlar ya da transplant sonrası diyabetojenik ilaçlar ve steroid kullanımı gibi nedenlerle kan şekeri yüksekliği saptanabilir. KFBD semptomları Tablo 2.3'de özetlenmiştir (62).

Tablo 2.3. Kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet semptomları

-
- Açıklanamayan poliüri veya polidipsi
 - Nutrisyonel desteğe rağmen kilo alımının ya da idamesinin sağlanamaması
 - Düşük büyüme hızı
 - Pubertal gelişimin gecikmesi
 - Pulmoner fonksiyonlarda açıklanamayan kronik düşüş
-

KFBD hastaların genel klinik durumunda kötüleşmeye neden olmaktadır. İnsülinin metabolizma üzerinde dokulara glukoz alımı, glikojen sentezini artırma, lipoliz, glikojenoliz, proteoliz glukoneogenez ve ketogenezi azaltma şeklinde anabolik etkileri mevcuttur. Gıda alımı sonrası insülin salınımındaki bozulmalarla birlikte hastalarda henüz KFBD gelişmeden akciğer fonksiyonlarında ve nutrisyon durumunda kötüleşme başlamaktadır. Yapılan bir retrospektif çalışmada KFBD'yi olan ve olmayan 32 KF hastası değerlendirilmiştir. KFBD olanların tanı anında KFBD olmayanlara göre boy ve kilo z skorlarının daha düşük olduğu, VKİ z-skorlarında bu farkın görülmediği, akciğer fonksiyonu ile ilgili parametrelerin tanı anından 1 yıl önce düşmeye başladığı gösterilmiştir (75). Yapılan çalışmalar sonucunda BGT gelişimi sonrası pulmoner fonksiyonlardan FEV1 ve FVC'nin düşeceği öngörülmektedir (76).

KFBD akciğer fonksiyonlarında azalma, beslenme durumlarında bozulma, mikrovasküler komplikasyonlar ve yaşam süresi beklentisinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Daha önce diyabet tanısı konmamış 152 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara OGTT yapılmış ve NGT, BGT ve KFBD'si olan hastalar 4 yıl izlenmiş. İzlemin başlangıcında FEV1 ve FVC değerlerinde gruplar arasında fark yokken izlem sonunda KFBD grubunda FEV1 ve FVC değerlerinin NGT grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde düştüğü gösterilmiştir (77). Bozulmuş ve normal glukoz toleranslı KF'li hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada BGT olanların FEV1 ve VKİ z skor ve albüminlerinin daha düşük fibrinojenlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş, BGT'nin azalmış pulmoner fonksiyonlar, bozulmuş nutrisyonel durum ve artmış inflamasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir (78).

KFBD'ye bağlı mikrovasküler komplikasyonlar nadir de olsa görülmektedir. CFF'nin 2017 yılı hasta kayıtları ile ilgili raporunda KFBD'si olan hastaların %1'inde retinopati ve periferik nöropati, %1,5'unda mikroalbuminüri görülmüş. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı diyaliz ihtiyacı %0,2 olarak belirtilmiştir (52). KFBD'ye bağlı makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle ölüm henüz bildirilmemiştir (62).

KFBD'nin mortalite üzerine etkisini ele alan 664 KF hastasının 4 yıl izlendiği bir çalışmada mortalitenin KFBD'si olan grupta yılda her yüz hastada 1,8 iken, KFBD'si olmayan grupta yılda her yüz hastada 0.5 olduğu görülmüş ve

aradaki farkın KFTR genotipi etkisinden bağımsız olarak da istatistiksel anlamlı olduğu gösterilmiştir (77).

Akciğer transplanstasyonu yapılmış ve ortanca olarak 5.6 yıl izlenmiş 60 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada akciğer transplantasyonu öncesi KFBD'si olan hastaların olmayanlara göre transplantasyon sonrası sağ kalımlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (79).

2.4.5. Tarama

KFBD'nin genellikle sinsi seyirli olması, erken evrelerde klinik sessiz gidişata sahip olabilmesi, poliüri polidipsi benzeri klasik diyabet semptomlarının klinik olarak ön planda olmaması, büyüme geriliği, kilo kaybı, pulmoner fonksiyonlarda düşme gibi bulguların KFBD için spesifik olmaması ve KFBD'nin hastaların morbidite ve mortalitesini arttırması nedeniyle güncel rehberler (ADA, CFF, ISPAD (Uluslararası Pediatrik ve Adölesan Diyabet Topluluğu), PES (Pediatrik Endokrin Topluluğu) vb.) 10 yaş ve üzeri KF hastalarında yıllık olarak glukoz metabolizmasının değerlendirilmesini önermektedir (52, 61, 62). Güncel rehberlere göre akut pulmoner alevlenme nedeniyle antibiyotik tedavisi alan ya da glukokortikoid kullanan hastanede izlenen hastalarda açlık ve tokluk kan şekeri ilk 48 saatte takip edilmeli ve yükseklik saptananlarda uygun klinik durumda OGTT yapılmalıdır. Devamlı enteral beslenme yapılan hastalarda beslenmenin ortası ve hemen bitiminde kan şekerinde yükseklik saptanması durumunda OGTT önerilmektedir. Gebelik planı olan KF hastalarına gebelik öncesi, gebelik sürecinde olan hastalara ise hem 12-16. haftalarda hem de 24-28. haftalarda OGTT önerilmektedir. Gestasyonel diyabet saptananlarda gebelik sonrası 6-12. haftada OGTT önerilmektedir. Transplantasyon planı olan hastaların da operasyon öncesi OGTT ile değerlendirilmesi önerilmektedir (62).

Diyabet tanısı konması için birden çok uygulanabilecek yöntem mevcuttur. Glikozile hemoglobin (HbA1c), açlık plazma glukozu ölçümleri, OGTT ve hiperglisemi semptomları ile birlikte bakılan plazma glukozu ADA'nın diyabet tanı kriterlerinde güncel olarak da kullanılan yöntemlerdir (61). KFBD'nin taranmasında güncel rehberler OGTT'ni tanıda altın standart olarak kabul etmiştir, 10 yaş ve üzeri KF hastalarında yıllık olarak OGTT yapılması önerilmektedir (52, 61, 62). Altı - dokuz yaş arası KF hastalarının dahil edildiği

bir çalışmada BGT'ı olan hastaların 5 yıl sonraki izleminde %42'sinde KFBD geliştiği, KFBD tanısı yaşının genel KF popülasyonuna göre daha düşük olduğu ve 10 yaşın altında KFBD tanısı alan hastalar olduğu bildirilmiştir ve BGT'nin erken yaşta KFBD gelişimi için risk olduğu söylenmiştir (80). Bu nedenle KFBD taramasını 6 yaşından itibaren uygulayan merkezler de mevcuttur.

KFBD saptanması için kullanılacak yöntemlerin değerlendirildiği bir çalışmada OGTT altın standart olarak düşünüldüğünde rastlantısal bakılan kan şekeri, açlık plazma glukozu ve glukozürinin özgüllüğü %97-100 olarak saptansa da duyarlılıkları düşük (sırasıyla %33, %25, %17) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada HbA1c'nin duyarlılığı %83 özgüllüğü %89 saptanmış, hiperglisemi semptomları, açıklanamayan kilo kaybı gibi klinik semptomlarla duyarlılığı artırıldığında özgüllüğünün düştüğü gösterilmiştir. Her hastaya OGTT uygulamanın personel için yoğun emek gerektireceği ve hastaların düzenli klinik vizit uyumunu düşürebileceği konusuna dikkat çekilmiştir (81).

Ara zamanlı OGTT KF'de anormal insülin salınım paterni olması nedeniyle açlık plazma glukozu ve 2. saat plazma glukozu normal olan ancak 1. saatte plazma glukozunun 200 mg/dl üzerine çıktığı hastaların tanınması için önerilmiştir. Bu gruptaki hastalar ara glukoz toleransı olarak tanımlanmış ve akciğer fonksiyonlarının NGT hastalarına göre daha düşük olduğu saptansa da prospektif çalışmalarla bu durum gösterilmemiştir. OGTT süresinin kısalmasının hasta uyumunu arttırabileceği düşünülmüştür (82).

KF hastalarında HbA1c ve ortalama plazma glukozu arasındaki ilişkinin ele alındığı bir çalışmada 20 KF hastasına 48 saatlik sürekli glukoz monitörizasyonu (SGM) yapılmış ve SGM ile HbA1c arasında güçlü bir korelasyon olduğu ve HbA1c <7'nin iyi kan şekeri regülasyonu için öngörü oluşturduğu bildirilmiştir (83). Bir başka çalışmada KFBD tanısı ile takipli 13 hastanın 3 ay boyunca ayda 3 gün parmak kan şekeri ölçümü ile hesaplanan ortalama kan şekeri ile HbA1c'si arasında ilişki olmadığı, tip 1 diyabetli hastalarda ise istatistiksel anlamlı ilişkinin olduğu gösterilmiştir (84). Glikozile hemoglobinin düzeyi ölçümü tip 2 diyabet taraması için yaygın şekilde kullanılmaktadır ancak KF hastalarında diyabet taraması için kullanılması konusunda tartışma mevcuttur. KF hastalarında olan kronik inflamasyon, hipoksi veya splenik sekestrasyon nedeniyle eritrosit yaşam süresinin kısalabileceği ve bu

durumun KFBD'nin HbA1c ile taranmasında yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği düşünülmüştür (85). Düşük HbA1c seviyesi KFBD'yi dışlayamamaktadır. Tarama testlerinde duyarlılığının yüksek olması gerektiğinden ADA KFBD'nin taranmasında HbA1c düzeyinin değerlendirilmesini önermemiştir (61). HbA1c'nin 6,5'in üzerinde olması ile KFBD arasında güçlü ilişki bulunmuştur. Kanada'da yapılan bir çalışmada hastaların %48,5'ine yıllık OGTT yapıldığı, HbA1c \geq %5,5 için duyarlılığın %91,8 olduğu, bu değer üstündeki hastalara OGTT yaparak OGTT yapılma ihtiyacının 36,7 oranında azalacağı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışma takibin yıllık HbA1c ölçümleri şeklinde yapıp, HbA1c $<$ %5,5 ise takibe bu şekilde devam edilmesi, 5,5 – 6,4 arasında ise OGTT yapılması, HbA1c \geq %6,5 ise KFBD tanısı konması şeklinde alternatif bir tarama önerisinde bulunmuştur (86).

Çalışmalarda HbA1c yerine alternatif serum proteinleri düşünülmüş ve fruktozamin gibi eritrosit döngüsünden etkilenmeyen serum proteinlerinin klinik olarak kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Klinikte kullanımı ile ilgili olumlu ve olumsuz sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur (84, 86).

KFBD'nin taranmasında devamlı SGM'nin yapılması düşünülmüştür. SGM'de cilt altı yerleştirilen cihaz yardımıyla cilt altı interstisyel glukoz ölçümleri 5-10 dakikada bir 4-6 gün süre ile yapılır. SGM detaylı bir şeker profili bilgisine erişilir. Yapılan çalışmalarda SGM'nin OGTT'de fark edilemeyen glukoz değişikliklerini tanımaya olanak sağladığı diyabet öncesi dönemdeki KF hastalarının yönetimine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (87). Buna paralel olarak yapılan başka bir çalışmada 59 KF hastasına SGM yapılmış ve hiperglisemi düşünülen 37 hastaya insülin tedavisi başlanmış. İnsülin tedavisi üçüncü ayındaki kontrollerinde hastaların pulmoner fonksiyonlarında gelişim olduğu saptanmış (88). SGM yapılan bir KF hastasında akut pulmoner alevlenmeden bir hafta önce kan şekeri profilinde yükselmeler olduğu görülmüş ve SGM'nin pulmoner alevlenmeleri öngörmede faydalı olabileceği söylenmiştir (89). OGTT ile SGM'nin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada OGTT ile SGM arasında orta düzeyde ilişki olduğu, SGM'nin glukoz bozuklularını göstermede daha iyi bir seviyede olduğu ve glukozun 200 mg/dl üzerinde olmasının KFBD gelişimini öngördüğü bildirilmiştir (90). Gerçek hayattaki kan şekeri

dalgalanımlarını daha iyi gösteren bir teknik olsa da KFBD'nin taranması için henüz tanısal sınır değerleri ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Gelecekte tarama için sınır değerlerle ilgili fikir birliği sağlanması, maliyetlerin düşürülmesi, validasyon çalışmalarının yapılması ve klinik kullanımının yaygınlaşması ile KFBD'nin taramasında kullanılabilir ancak şu an güncel rehberlerde olan standart bir tetkik değildir. KFBD tarama yöntemlerinin özeti Tablo 2.4'de verilmiştir (82).

Tablo 2.4. Kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet tarama yöntemleri

Test	Avantajları	Dezavantajları
2 saatlik OGTT	1) Önerilen standart tarama testi 2) Diğer geleneksel metodlara göre (Açlık plazma glukozu, HbA1c) sensitivitesi yüksek 3) Yemek sonrası hiperglisemi, açlık hiperglisemisinden daha sık	1) Hasta uyumu düşük 2) Bakım ve mali açıdan ek yük 3) Klinik kötüleşme (kilo kaybı ve akciğer fonksiyonunda bozulma) ile ilişkili değil
Açlık plazma glukozu	1) Kolay uygulanabilir	1) Yemek sonrası hiperglisemi, açlık hiperglisemisinden daha sık 2) Duyarlılığı düşük, normal/düşük değerler KFBD'i ekarte ettirmez.
HbA1c	1) Kolay uygulanabilir	1) KF'de ortalama glukoz seviyesini düşük göstermekte 2) Duyarlılığı düşük, normal/düşük değerler KFBD'i ekarte ettirmez
OGTT - ara zamanlı (30-60-90. dakika)	1) KF'de glisemik hedeflerden sapma sık 2) Kilo kaybı ve pulmoner fonksiyonda kötüleşme ile ilişkili 3) OGTT süresini kısaltabilir	1) Süresi ve glisemik değerlerle ilgili uzlaşma ve validasyon çalışmaları gerekli
SGM	1) Detaylı glisemik profil 2) Kilo kaybı ve pulmoner fonksiyonda kötüleşme ile ilişkili 3) Maliyetleri düşmekte 4) Kolay kullanılabilir hale gelmekte	1) Taramadaki sınır değerlerle ilgili uzlaşma gerekli (kan şekeri yüksekliği sayısı ve süresi vb.) 2) Validasyon çalışmaları gerekli 3) Güncel durumdaki maliyeti

2.4.6. Tanı

Güncel rehberler 10 yaş ve üzeri KF hastalarında bazal sağlık seviyesinde olduğu bir anda KFBD taraması için ADA kriterleri esas alınarak standart iki saatlik OGTT uygulanmasını önermektedir. İki saatlik OGTT sekiz saatlik açlık sonrasında 1,75 gr/kg (maksimum 75 gram) glukoz solüsyonu içirilerek 0. ve 120. dakikada plazma glukozu bakılarak uygulanmaktadır. KF'li hastaların glukoz toleransına göre sınıflandırılması ve tanı kriterleri Tablo 2.5'de belirtilmiştir (1). OGTT'de açlık plazma glukozu 100 mg/dl ve 120. dakika plazma glukozu 140 mg/dl'nin altında olanlar normal; açlık plazma glukozu 126 mg/dl ve 120. dakikada plazma glukozu 200 mg/dl üzerinde olanlar KFBD olarak kabul edilmektedir. 0. dakika plazma glukozu 126 mg/dl'nin altında ve 120. dakika plazma glukozu 140-199 mg/dl arasında olanlar BGT olarak kabul edilmektedir.

Tablo 2.5. KF'li hastaların glukoz toleransına göre sınıflandırılması ve tanı kriterleri

	Açlık plazma glukozu (mg/dl)	OGTT 2. Saat plazma glukozu (mg/dl)
NGT	< 100	<140
BGT	< 126	140-199
KFBD, açlık hiperglisemisi (-)	< 126	≥200
KFBD, açlık hiperglisemisi (+)	≥ 126	≥200

2010 yılında ADA, CFF, PES'in birlikte oluşturdukları rehberde farklı klinik durumlarda KFBD tanısı için kriterler Tablo 2.6'da özetlenmiştir (91).

Moran ve arkadaşlarının (91) oluşturdukları klinik rehberde açlık plazma glukozu ve HbA1c'nin doğrulayıcı testler olduğu, normal olsalar dahi OGTT yapılması gerektiği, OGTT ile diyabet tanısı konmayanlarda düzenli yıllık rutin tarama testlerinin yapılması gerektiği, HbA1c < %6,5 olmasının diyabeti dışlamadığı belirtilmiştir. Ayrıca KFBD'nin açlık hiperglisemisi olan ve olmayan şeklinde ayırmanın gerekli olmadığı, yapılan çalışmalarda her iki grubunda insülin tedavisine akciğer fonksiyonları ve beslenme durumu konusunda benzer olumlu yanıtları verdiği belirtilmiştir.

Tablo 2.6. Farklı klinik durumlarda KFBD tanı kriterleri

- **Bazal sağlık seviyesinde olan ayaktan hastalarda**

OGTT tercih edilmeli

Tanı: 1) Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl

2) OGTT 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl

3) HbA1c $\geq 6,5$

4) Poliüri, polidipsi şikayetleri ile birlikte rastgele alınan plazma glukozu ≥ 200 mg/dl¹

- **Akut hastalık durumu, sistemik kortikosteroid kullananlarda**

Tanı hipergliseminin 48 saat üzerinde devam etmesi ile konur.

Tanı: 1) Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl

2) Yemekten 2 saat sonrası plazma glukozu ≥ 200 mg/dl

Ölçümler evde kan glukoz ölçümü ile yapılmışsa laboratuvar ölçümleri ile doğrulanmalıdır.

- **Gebelik durumunda**

75 gram OGTT temel alınarak tanı konur.

Tanı: 1) Açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dl

2) 1. saat plazma glukozu ≥ 180 mg/dl

3) 2. saat plazma glukozu ≥ 153 mg/dl

- **Sürekli enteral nutrisyon ile beslenenlerde**

Tanı beslemenin ortası ya da hemen sonrası plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olması temel alınarak konur.

İki farklı gece ölçümü ile doğrulanmalıdır.

Ölçümler evde kan glukoz ölçümü ile yapılmışsa laboratuvar ölçümleri ile doğrulanmalıdır.

¹⁾ Tekrar edilerek doğrulanmalıdır.

KF hastalarında glukoz metabolizması ile ilgili yapılan çalışmalarda, hastaların insülin salınımlarının gecikmeli olduğu, ilk faz insülin sekresyonunun azaldığı ancak total insülin üretiminde fark olmadığı gösterilmiş, hastalığa özgü bu durum nedeniyle 120. dakikada plazma glukozu normal saptansa da ara zaman noktalarında plazma glukoz yüksekliği saptanabileceği düşünülmüştür (92). Bu

gerekçeyle OGTT yaparken hem 1. hem 2. saat plazma glukozlarına bakılmış. 1. saatinde plazma glukozu ≥ 200 mg/dl, 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl olan grup belirsiz glisemi olarak adlandırılmıştır. Yapılan çalışmalarda belirsiz gliseminin KFBD gibi kötü pulmoner fonksiyonlarla ilişkili olduğu söylenmiş ve klinik diğer sonuçlarıyla ilgili prospektif çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir (93, 94).

2.4.7 Tedavi

KFBD tedavisinin yönetiminde doktor, diyabet eğitim hemşiresi, diyetisyen ve psikoloğun içerisinde yer aldığı diyabet ekibinin takım çalışması esastır. KFBD tedavisinin hedefleri; çocuk ve adolesanlarda normal büyüme ve gelişmenin, erişkinlerde ise ideal vücut ağırlığının korunmasının dahil olduğu optimum beslenmenin sağlanması ve korunması, diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarını azaltabilmek için hipergliseminin kontrol altında tutulması, ağır hipoglisemiden kaçınılması, psikolojik, sosyal ve duygusal yönden yeterli bakım ve desteğin sağlanması, hastanın yaşam tarzı ve KF hastalığının gerektirdikleri bakımından mümkün olduğunca esnek olunması şeklinde özetlenebilir (1). KFBD'nin kendine has fizyopatolojisi nedeniyle hastalığın tedavi nedeni, tedavi hedefi, kullanılacak tedavi ajanı ve diyet tedavisi gibi konularda hastalık yönetimi tip 1 ve tip 2 diyabetten farklıdır. KFBD ile diğer diyabet tiplerinin tedavi prensiplerinin ve özelliklerinin karşılaştırılmasının özeti Tablo 2.7'de özetlenmiştir (76, 95).

Tablo 2.7. KFBD ve diğer diyabet tiplerinin tedavi prensiplerinin ve özelliklerinin karşılaştırılması

	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet	KFBD
Tedavi nedeni	Yüksek glukozun osmotik etkisini azaltmak, uzun dönem komplikasyon riskini azaltmak	Yüksek glukozun osmotik etkisini azaltmak, uzun dönem komplikasyon riskini azaltmak	Yüksek glukozun akciğer fonksiyonu ve enfeksiyon riski üzerindeki etkisini azaltmak, uzun dönem komplikasyon riskini azaltmak

Tablo 2.7. KFBD ve diğer diyabet tiplerinin tedavi prensiplerinin ve özelliklerinin karşılaştırılması (devam)

Diyet önerileri	Sağlıklı diyet, rafine karbonhidratların azaltılması	Sağlıklı diyet, rafine karbonhidratların azaltılması, Kilo verilmesi	Yüksek kalorili diyet, kilo alımının sağlanması
İlaç tedavileri	İnsülin	İnsülin salınımını arttıran, insülin duyarlaştırmacı ilaçlar, insülin	İnsülin, diğer tedavi ajanları ile ilgili çalışmalar devam ediyor.
Tedavi hedefi	Glukoz kontrol edilerek mikro ve makrovasküler komplikasyonlara karşı koruma	Glukoz kontrol edilerek mikro ve makrovasküler komplikasyonlara karşı koruma	Anabolizmayı indüklemek glukoz kontrol edilerek mikrovasküler komplikasyonlara karşı koruma

KFBD'nin hastaların klinik durumunda kötüleşmeye neden olması, akciğer fonksiyonlarında azalma, beslenme durumlarında bozulma, yaşam süresi beklentisinde azalma ve mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkilendirilmesi nedeniyle tedavi edilmesi gerekmektedir.

Dobson ve arkadaşlarının (96) yayınladıkları vaka serisinde KFBD hastalarının insülin tedavisi sonrası kilo alımının olduğu akciğer fonksiyonlarının iyileştiği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada 18 KFBD 18 KFBD olmayan hasta çalışmaya dahil edilmiş insülin başlanması öncesi VKİ ve FVC'nin KFBD grubunda düşük olduğunu tedavi başlangıcından üç ay sonra durumun tersine döndüğünü ve tedavi ikinci yılında her iki grup arasında VKİ ve FVC açısından fark olmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada insülin tedavisi sonrası balgam örneklerinde *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* oranlarının azaldığı belirtilmiştir (97). Açlık hiperglisemisi olmayan KFBD ve BGT olan 81 hastaya aspart insülin, rapeglinid veya plasebo verilerek yapılan bir randomize kontrollü çalışmada insülin tedavisi alan KFBD'li grupta tedavi birinci yılında kilo kaybı paterninin kaybolduğu ve kilo aldığı gösterilmiştir (98). Bu ve benzeri çalışmalar ışığında, KFBD patogenezinde ana patolojik olayın azalmış insülin sekresyonu olduğu da

düşünülmektedir. güncel rehberler KFBD tedavisinde medikal tedavi olarak insülin replasmanını önermektedir. İnsülin tedavisinin genel prensibi insülin yetersizliği nedeniyle vücutta gelişen katabolik durumu ortadan kaldırmaktır. Bunun için hastaya güvenle tolere edebileceği şekilde mümkün olduğunda çok insülin verilmeye çalışılmalıdır (62).

BGT ve belirsiz glisemisi olan hastalarda insülin kullanımının yararlı olabileceğini belirten gözlemsel çalışmalar olması nedeniyle merkezler seçilmiş durumlarda seçilmiş hastalara insülin tedavisi verilmektedir. Kanıta dayalı daha güçlü verilere ulaşabilmek için bu konuda randomize kontrollü çalışmalar yapılmaktadır (99).

Farklı insülin tipi ve insülin rejimleriyle hastaların beslenme durumları ve pulmoner fonksiyonları iyileştiğinden herhangi bir insülin tipinin ya da rejiminin diğerinden daha fazla kullanılmasını destekleyecek bir kanıt yoktur. İnsülin rejiminin seçimi hastanın yaşam tarzı ve ihtiyaçları doğrultusunda seçilmelidir. Beslenme sonrası hiperglisemisi olan hastalarda hızlı etkili insülinler tercih edilebilirken, sürekli enteral nutrisyon beslenenlerde hızlı ya da kısa ve orta etkili insülin kombinasyonu tercih edilebilir (95, 100)

KFBD hastalarının günlük insülin dozları bazal sağlık durumunda günlük kilograma 0,5-0,8 ünite olmaktadır ancak enfeksiyonlar gibi stres durumlarında insülin ihtiyacı artmaktadır. Uzun etkili bazal insülin kullananlarda günlük ihtiyaç genellikle kilogram başına 0.25 ünite olmaktadır. Tedavi başlangıcında bu dozun yarı dozu ile başlanıp açlık plazma glukozu düzeyine göre doz ayarlaması yapılması önerilmektedir. Öğünlerde hızlı etkili insülin başlangıç dozu genellikle tüketilen her 15 gram glukoz için 0,5-1 ünite olarak başlanması ve doz artırımını her 15 gram glukoz için 0,5 ünite olarak düzenlenmesi önerilmektedir. Genç hastalarda, bulantısı ve gastroparezisi olan yenilecek miktarın öngörülemediği durumlarda insülin dozu yemeğin bitiminden hemen sonra uygulanması önerilmektedir. Yemek öncesi düzeltme dozu her 50-150 mg/dl için 0,5-1 ünite insülin olarak önerilmektedir. Gece boyu sürekli enteral nutrisyon ile beslenenlerde kısa ve orta etkili tek doz insülin önerilmektedir. Kısa etkili insülin beslemenin ilk yarısında orta etkili insülin ikinci yarısında kan şekeri regülasyonunu sağlamaktadır. Tedavi başlangıç dozu her 15 grama 0,5-1 ünite

olarak önerilmekte beslemenin hangi yarısında kan şekeri yüksekse o yarısına etkili insülin üzerinde doz değişikliği yapılması önerilmektedir (62).

KFBD tedavisinde oral antidiyabetiklerin ve insülinin kan şekeri seviyesi ve klinik sonuçlar açısından etkinliğinin sorgulandığı bir sistematik derlemede uzun etkili insülinlerin, kısa etkili insülinlerin veya oral antidiyabetik ajanların, hiperglisemi veya KFBD ilişkili klinik sonuçları kontrol etmede birbirlerine göre belirgin bir avantaja sahip olduğuna dair kesin bir kanıt bulunamamıştır (101). BGT'si olan 6 KF hastasının katıldığı çift kör randomize bir çalışmada hastalara GLP-1 reseptör agonisti olan exenatide ve plasebo verilmiş. Exenatide alan grupta plaseboya göre 240 dakikalık plazma glukoz, insülin, c peptid, GIP ve GLP-1 eğrisi ve zirve plazma glukozu daha düşük bulunmuş ve gastrik boşalma zamanı uzamıştır. GLP-1 agonistlerinin KFBD tedavisinde aday olabileceği belirtilmiştir (102). KFBD tedavisinde Repaglinid ve insülinin karşılaştırıldığı bir çalışmada repaglinidin glisemik kontrolde insülin kadar etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir (103).

KFTR fonksiyonunu module eden ilaçlardan ivacaftor 2018 yılı itibariyle 1 yaş üzeri G551D dahil toplam 38 mutasyonda tedavi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almıştır (104). İvacaftor tedavisi alan 12 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 7'sinde NGT, 5'inde BGT mevcut olduğu görülmüş. 16 haftalık ivacaftor tedavisi sonrası BGT'ü olan bir hastanın glukoz toleransının normalleştiği görülmüş, hastaların glukozla ve yemekle indüklenen erken faz c-peptid cevabında artış olduğu belirtilmiş ve ivacaftor tedavisi ile insülin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (105).

KFBD tedavisinde diyet önerileri diğer diyabet tiplerinden farklılık göstermektedir. Güncel kılavuzlara göre KFBD'de KF'de olduğu gibi yüksek yağ, tuz ve kalori içerikli diyet önerilmektedir. Pediatrik popülasyonda normal büyüme ve gelişmenin sağlanması, yaşa ve cinsiyete göre VKİ 50 persentilin üzerinde olması hedef olduğundan hastaların kalorisinde kısıtlama yapılmaz ve genellikle yaş ve cinsiyetine göre alması gereken kaloringin % 120 – 150'si duruma göre daha da fazlası önerilir. KFBD'de makrovasküler komplikasyonların nadir görülmesi ve yağ emiliminde problem olması nedeniyle diyetdeki enerjinin %40'ının yağlardan sağlanması önerilmektedir. Diyetin protein içeriği kistik fibrozis dışı hastalara göre referansın %200'ü, karbonhidrat içeriği ise total enerji ihtiyacının

%45-50'si şeklinde önerilmektedir. Hastaların tuz ihtiyacında artış olduğundan diyetteki tuz içeriği konusunda kısıtlama yapılmadan tüketilmesi önerilmektedir. Diyetteki lif içeriği hastanın enerji alımını azaltıcı şekilde kısıtlamamasına dikkat edilerek tüketilmesi önerilmektedir. Öğünlerde hızlı etkili insülin kullanan hastaların insülin dozlarını ayarlayabilmesi için karbonhidrat sayımını öğrenmesi önerilmektedir. Ana ve ara öğünlerin atlanmasına neden olması ve insülin tedavisinin yönetimini zorlaştırması nedeniyle rafine edilmiş düşük glisemik indeksi olan şekerlemeler, gazlı içeceklerin azaltılması önerilmektedir (62).

KFBD hastalarında akut ve kronik dönemde komplikasyonlar gelişebilir. Gecikmiş insülin salınımı ve glukagon salınımının yetersiz olması gibi fizyopatolojik mekanizmalarla açıklanan hipoglisemi KF hastalarında kısmen yaygındır. Yapılan çalışmalarda OGTT sırasında hastaların %6'sında reaktif hipoglisemi olabileceği bildirilmiş, bir başka çalışmada kötü akciğer fonksiyonu olan ve sık hastane yatışı olan hastalarda hipogliseminin daha sık olarak görülmüştür. Bu nedenle KFBD hastalarına ve ebeveynlerine eğitim verilirken hipogliseminin tanınması, önlenmesi ve tedavisi ile ilgili bilgiler de verilmelidir (91).

KFBD'nin kronik dönem komplikasyonları açısından KFBD tanısından 5 yıl sonra, eğer açlık hiperglisemisi varsa tanı anında mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi ve kontrollerde kan basıncı ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Hastaların mikrovasküler komplikasyonlar açısından takibi tip 1 diyabette olduğu gibi dilate göz muayeneleri, idrarda mikroalbüminüri açısından albümin/kreatinin oranına bakılması ve periferik nöropati açısından duyu muayenesi yapılması ve gastroparezi düşündürecek semptomların sorgulanması şeklinde önerilmektedir (91).

KFBD yönetiminde hastaların 3 ayda 1 multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesi, hastalara diyabet eğitimi verilerek hastalığın yönetimi konusunda bilgilerin verilmesi, insülin kullanan hastaların günde en az 3 kez parmaktan kapiller kan şekeri ölçümü yapması, hastalara kontrollerde HbA1c bakılması ve HbA1c'nin %7'nin altında tutulması, hastaların diyet önerilerine uyması ve haftada 150 dakika orta düzeyde aerobik egzersiz uygulaması önerilmektedir (91).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Kasım 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda takipli olan ve rutin poliklinik kontrolüne gelen 10-18 yaş arası KF tanılı hastalar dahil edilmiştir. Dahil edilmeme kriterleri akut pulmoner alevlenme geçirmekte olanlar, ABPA nedeniyle sistemik steroid kullananlar ve bilinen diyabeti olanlardır.

3.1. Çalışma Verileri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların cinsiyeti, tanı yaşları, çalışmaya dahil olduğu andaki yaşları, KF tanısı ile KFBD arasında geçen süre, KF mutasyonu, anne baba akrabalığı, ailede bilinen diyabet öyküsü, son bir yılda akut pulmoner alevlenme düşünülerek verilen oral, intravenöz ve toplam alınan antibiyotik sayısı belirtilmiştir. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri ve öyküleri alınmış, fizik muayeneleri yapılmıştır. Başvuru anındaki boy kilo ve nabız oksimetre ile oksijen satürasyonları ölçülmüş, boy kilo ve VKİ z skorları hesaplanmıştır. Hastaların spirometre ile yapılan SFT'leri incelenmiş, FVC %, FEV₁ %, FEV₁/FVC%, FEF₂₅₋₇₅ %, değerleri kaydedilmiştir. Tüm hastalardan balgam kültürü örneği alınmış, balgam çıkaramayan hastalardan boğaz sürüntü örneği alınmıştır. Hastaların başvuru anındaki balgam aerob mantar ve tüberküloz kültürleri sonuçları ve kronik kolonizasyon durumları kaydedilmiştir. Hastaların kullandıkları tedaviler (panreatik enzim dozu, polivitamin, inhale DNaz, inhale antibiyotik, enteral ürün, ursodeoksikolik asit) belirtilmiştir. Tüm hastalara standart 2 saatlik OGTT uygulanmış ve HbA1c düzeyi kaydedilmiştir. 2 saatlik OGTT sekiz saatlik açlık sonrasında 1,75 gr/kg (maksimum 75 gram) glukoz solüsyonu içirilerek 0. ve 120. dakikada plazma glukozu ve insülini bakılarak uygulanmıştır. KF'li hastaların glukoz toleransına göre sınıflandırılması güncel rehberlere uygun olarak yapılmış, analiz yapılırken normal ve anormal glukoz toleranslı (AGT) hastalar karşılaştırılmıştır. Eğer çekilmişse hastaların ekokardiyografi, abdominal ultrasonografileri ve toraks bilgisayarlı tomografilerinin sonuçları kaydedilmiştir. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.11.2018'de

değerlendirilmiş, 16969557-2038 sayılı, GO 18/1042-39 nolu kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Tanımlar

Glukoz toleransına göre hastaların sınıflandırılması Tablo 3.1’de verilmiştir (1). İstatistiksel analiz yapılırken BGT ve KFBD olarak değerlendirilen hastalar AGT olarak adlandırılmıştır.

Tablo 3.1. Glukoz toleransına göre hastaların sınıflandırılması

	Açlık plazma glukozu (mg/dl)	OGTT 2. Saat plazma glukozu (mg/dl)
NGT	< 100	<140
BGT	< 126	140-199
KFBD	≥ 126	≥200

Kronik kolonizasyon: Son altı ay içerisinde en az bir ay aralar ile alınan üç balgam veya sürüntü kültüründe aynı mikroorganizmanın üremesi durumudur (1)

Boy, vücut ağırlığı ve VKİ z skorları: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC: Centers for Disease Control and Prevention) tarafından 2000 yılında oluşturulan büyüme çizelgeleri (2 ile 20 yaş arası çocuklar ve ergenlerdeki büyüme z skorları) esas alınarak hesaplanmıştır (106).

Pubertal gelişim: Tanner-Marshall tarafından geliştirilen tanımlayıcı standartlar kullanılmıştır. Tanner’e göre evre 1 prepubertal olarak nitelendirilirken, evre 5 pubertenin son evresidir. Evreleme kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma, erkeklerde genital ever ve pubik kıllanma esas alınarak yapılır (107, 108).

HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirmesi, bazal (açlık) glukoz ve insülin veya c-peptid konsantrasyonlarından β hücre fonksiyonu ve insülin direncini değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir (109).

3.3. Çalışma Kaynakları

Hastaya ilişkin bilgiler (şikayet, öykü, fizik muayene, kullandığı tedaviler) rutin poliklinik kontrolleri sırasında hastanın kendisinden ve ailesinden yüz yüze görüşme ile elde edildi, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri, balgam kültürü, SFT sonuçları, antropometrik ölçümler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Nucleus veri tabanı enformasyon sistemi kullanılarak incelendi.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

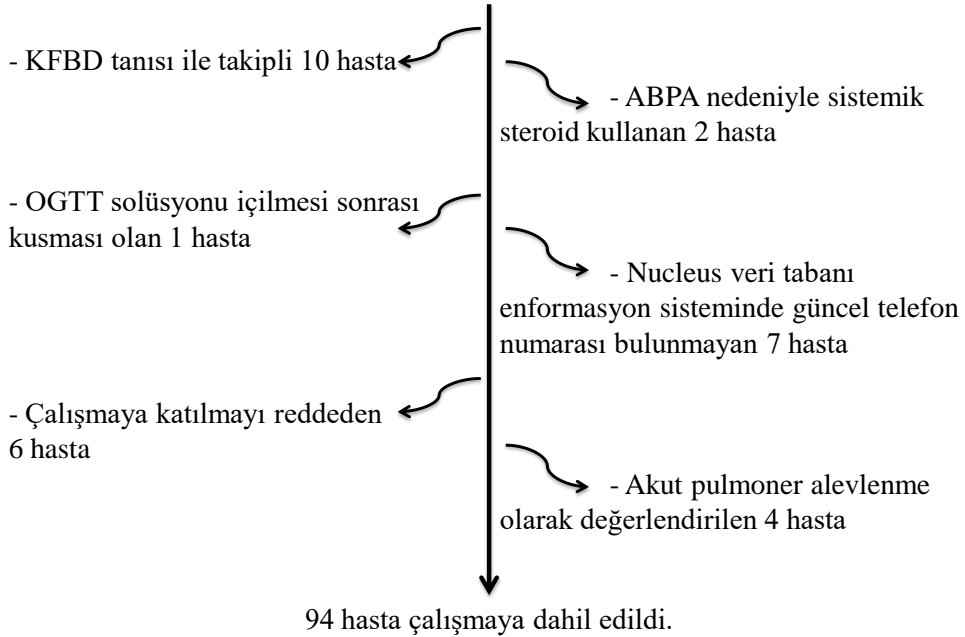
Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca, çeyrekler arası genişlik, niteliksel veriler için ise sayı ve yüzde verildi. Ölçümlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde “Ki-Kare testi” (Pearson Ki-Kare, Yates düzeltilmeli Ki-Kare ve Fisher’in Kesin Testi) uygulandı. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar “Mann-Whitney U” testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren ölçümler için grup karşılaştırmaları “iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (bağımsız gruplarda t testi)” ile yapıldı. Çok değişkenli analiz yapmadan önce tek değişkenli analiz sonuçlarına göre olası faktörler belirlendi. AGT gelişimi için risk faktörlerini belirleyebilmek için iki durumlu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Analiz sonucunda odds oranları ve güven aralıkları elde edildi. HbA1c yüzdesinin AGT gelişimini öngörmeye tanınal performansının değerlendirmesi ROC analizi ile incelendi. Analiz sonucunda ROC eğrisi ve ROC eğrisi altında kalan alan (%95 güven aralığı) kestirildi. Her kesim noktası için HbA1c duyarlılık seçicilik, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri, pozitif olabilirlik oranı ve negatif olabilirlik oranı verilmiştir. Youden indeksi kriterine göre en iyi kesim noktası belirlendi (En iyi kesim noktası için de duyarlılık ve seçicilik verilmiştir.). Sayısal değişkenler arası korelasyon öncelikle saçılım grafiği ile incelendi. Pearson korelasyon katsayısı ile değişkenler arası ilişkinin kuvveti değerlendirildi. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizlerin tümünde “ IBM SPSS

statistics (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 124 hasta dahil edildi. Hastalardan 4'ü mevcut şikayet, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile akut pulmoner alevlenme olarak değerlendirilmesi nedeniyle, 2'si ABPA nedeniyle sistemik steroid kullanması nedeniyle ve 10'u bilinen KFBD'si nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastalar dışında 1 hasta 2 farklı poliklinik kontrolünde OGTT solüsyonu içerken kusmasının olması nedeniyle testi tamamlayamadı, 7 hasta nucleus veri tabanı enformasyon sisteminde güncel telefon numarası bulunmaması bu nedenle 8 saatlik açlık olmadan poliklinik kontrolüne gelmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Altı hasta ise ebeveynlerinden onam alınamadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Altı hastanın da ebeveyni OGTT'nin sağlığa zararlı etkileri olabileceği konusunda duyuları olması nedeniyle çalışmaya katılmak istemediğini belirtti. Toplamda 30 hasta çeşitli nedenlerle çalışmaya dahil edilmedi ve çalışma 94 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışma evreni ile ilgili bilgi Şekil 4.1'de şematik olarak özetlenmiştir.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda 15 Kasım 2018 ile 15 Mart 2019 tarihleri arasında takipli olan ve rutin poliklinik kontrolüne gelen 10-18 yaş arası kistik fibrozis tanılı hastalar



Şekil 4.1. Çalışma evreni

Çalışmaya katılan hastaların 46'sı kız (%48,9), 48'i erkek (%51,1) idi. Hastaların KF tanı yaşı ve çalışmaya alındığı yaş ortalama (standart sapma) sırasıyla 1,63 yıl ($\pm 2,83$) ve 13,57 yıl ($\pm 2,22$) idi. Kırk beş hastanın (%47,9) anne babaları arasında aile evliliği mevcuttu. Yirmi beş hastanın (%26,6) anne babası 1. derece akraba evliliği gerçekleştirmişken kalan 20 hastanın (%21,3) anne babası 2. derece ve üzeri derecelerde akraba evliliği gerçekleştirmişti. Ailede diyabet öyküsü 39 hastada (%41,5) mevcut idi. Altı hastanın (%6,4) ebeveyninde diyabet mevcutken, 33 hastanın (%35,1) daha uzak derecede akrabalarında diyabet mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastaların 88'inden (%93,6) KFTR mutasyonu gönderilmiştir. KFTR mutasyonu gönderilen hastaların 11'inde (%12,5) her iki alelde de mutasyon gösterilememiş, 12'sinde (%13,6) bir alelinde KFTR mutasyonu gösterilememiştir. Hastaların 12'sinde (%12,8) F508del mutasyonu homozigot pozitif iken, 20 hastada (%21,3) F508del mutasyonu heterozigot saptanmıştır.

Hastalara son bir yılda akut pulmoner alevlenme düşünülerek verilen toplam, intravenöz ve oral antibiyotik sayı ortalamaları (standart sapma) sırasıyla, 2,78 ($\pm 2,69$), 0,48 ($\pm 1,08$) ve 2,3($\pm 2,28$)'dir

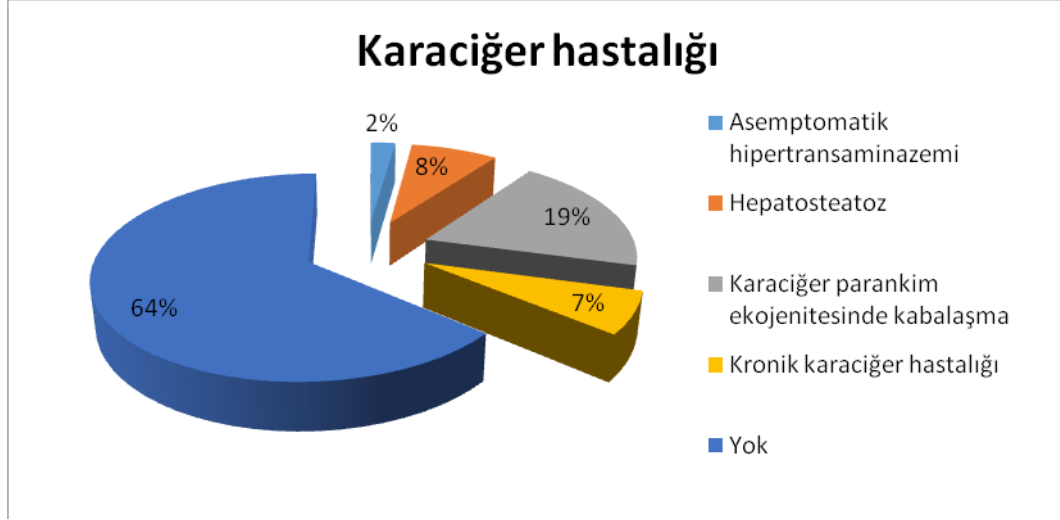
Hastaların vücut ağırlığı, boy ve VKİ z-skor ortalamaları (standart sapma) sırasıyla -0.84 ($\pm 0,15$), -0.71 ($\pm 0,11$) ve -0.64 ($\pm 0,14$) idi. Çalışmaya alınan hastaların 23'ü (%24,7) prepubertal iken 70'i (%75,3) pubertal idi.

Hastaların SFT FEV1 % ortalaması (standart sapma) 85,67 ($\pm 2,62$) iken FVC % ortalaması (standart sapma) 85,96 ($\pm 20,72$) olarak saptandı.

Hastaların başvuru anında 70'inde (%74,5) kronik kolonizasyon mevcut idi. Metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) kolonizasyonu 46 hastada (%48,9), Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) kolonizasyonu 11 hastada (%11,7), *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu, 26 hastada (%27,7), *Burkholderia cepacia* kolonizasyonu 3 hastada (%3,2) ve *Stenotrophomonas maltophilia* kolonizasyonu 1 hastada tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 89'unun (%94,7) karaciğer hastalığı açısından değerlendirmesi mevcuttu. Hastaların 57'sinde (%64) karaciğer hastalığı yoktu. İki hastada (%2,2) asemptomatik hipertransaminazemi, 7 hastada (%7,7) hepatosteatoz, 17 hastada (%18,1) karaciğer parankim ekojenitesinde

kabalaşma, 6 hastada (%6,4) kronik karaciğer hastalığı mevcuttu. Hastaların karaciğer hastalığı açısından değerlendirmesi Şekil 4.2’de özetlenmiştir.



Şekil 4.2. Çalışmaya alınan hastaların karaciğer hastalığı açısından dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların 88’inin (%93,6) pankreatik enzim replasmanı, 24’ünün (%25,5) ursodeoksikolik asit, 81’inin (%86,2) inhale DNaz, 58’inin (%61,7) enteral ürün, 88’inin (%93,6) pankreatik enzim replasmanı, 88’inin (%93,6) vitamin ürünü, 22’sinin (%23,4) inhaler antibiyotik kullandığı görülmüştür. İnhaler antibiyotik kullananların 14’ünün (%14,9) tobramisin 7’sinin kolistin kullandığı tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

	n (%) = 94 (%100)
Cinsiyet	
- Kız	46 (48,9)
- Erkek	48 (51,1)
Tanı yaşı [̄] , (yıl)	1,63 (± 2,83)
Çalışmaya alındığı yaş [̄] , (yıl)	13,57 (± 2,22)
Anne baba arasında akraba evliliği	45 (47,9)
Ailede diyabet öyküsü	39 (41,5)

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri (devam)

Mutasyon	
- F508del / F508del	12 (12,8)
- F508del / Diğer	20 (21,3)
- Diğer / Diğer	45 (47,9)
Son 1 yılda akut pulmoner alevlenme sayısı [¥]	2,78 (± 2,69)
Son 1 yılda alınan intravenöz antibiyotik sayısı [¥]	0,48 (± 1,08)
Son 1 yılda alınan oral antibiyotik sayısı [¥]	2,3 (± 2,28)
Vücut ağırlığı z skoru [¥]	-0.84 (± 0,15)
Boy z skoru [¥]	-0.71 (± 0,11)
VKİ z skoru [¥]	-0.64 (± 0,14)
Pubertal gelişim	
- Prepubertal	23 (24,7)
- Pubertal	70 (75,3)
Solunum fonksiyon testi	
- FEV1% [¥]	85,67 (± 2,62)
- FVC% [¥]	85,96 (± 20,72)
Kronik kolonizasyon	
- MSSA	46 (48,9)
- MRSA	11 (11,7)
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (27,7)
- <i>Burkholderia cepacia</i>	3 (3,2)
Karaciğer hastalığı	32 (36)
Tedavi	
- Ursodeoksikolik asit	24 (25,5)
- İn hale DNaz	81 (86,2)
- İn hale antibiyotik	22 (23,4)
• Tobramisin	14 (14,9)
• Kolistin	7 (7,5)
- Pankreatik enzim	88 (93,6)
- Enteral ürün	58 (61,7)
- Vitamin	88 (93,6)

[¥]: ortalama (±standart sapma)

Çalışmaya alınan hastaların 88'inin (%93,6) KF mutasyon sonucuna ulaşıldı. KF mutasyonu alel frekanslarına bakıldığında en sık saptanan mutasyonun F508del olduğu ve 44 alelde saptandığı görüldü. F508del alel frekansı %25 olarak saptandı. On bir alelde saptanan 2789+5G-A'nın alel frekansı %6,25, sekizer alelde saptanan G542X ve G85E alel frekansları %4,5, yedişer alelde saptanan 2183AA-G ve D110H alel frekansları %4, beşer alelde saptanan 1677delTA ve delTA alel frekansları %2,8, dörder alelde saptanan CFTR dele2, G178R, N1303K, R347P alel frekansları %2,3 saptandı. Bu mutasyonlar dışında 31 alelde (%17,6) daha az sıklıkta görülen mutasyonlar saptandı, 34 alelde (%19,3) ise mutasyon saptanamadı. Çalışmaya alınan hastaların KF mutasyonu alel frekansları Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların KF mutasyonu alel frekansları (n=88)

	n (%)
F508del	44 (25)
2789+5G-A	11 (6,25)
G542X	8 (4,5)
G85E	8 (4,5)
2183AA-G	7 (4)
D110H	7 (4)
1677delTA	5 (2,8)
DelTA	5 (2,8)
CFTR dele2	4 (2,3)
G178R	4 (2,3)
N1303K	4 (2,3)
R347P	4 (2,3)
Diğer	31(17,6)
Saptanamayan	34(19,3)

Hastaların OGTT sonuçları değerlendirildiğinde 74'ünde (%78,7) NGT, 16'sında (%17) BGT ve 4'ünde (%4,3) KFBD saptandı. Hastaların OGTT sonuçlarına göre dağılımları Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan hastaların OGTT sonuçlarına göre dağılımları

	n	%
Normal glukoz toleransı	74	78,7
Bozulmuş glukoz toleransı	16	17
Kistik fibroze bağlı gelişen diyabet	4	4,3
Toplam	94	100

Hastalar OGTT sonuçlarına göre NGT ve AGT olarak sınıflandığında 74'ünde (%78,7) NGT, 20'sinde (%21,3) AGT olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastaların OGTT sonuçlarına göre sınıflandırılması Tablo 4.4'te özetlenmiştir

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan hastaların OGTT sonuçlarına göre sınıflandırılması

	n	%
Normal glukoz toleransı	74	78,7
Anormal glukoz toleransı (BGT + KFBD)	20	21,3
Toplam	94	100

Çalışmaya alınan hastalardan OGTT sırasında alınan 0. dakika plazma glukoz, 0.dakika plazma insülin, 120. dakika plazma glukoz ve 120. dakika plazma insülin ortalamaları (standart sapma) sırasıyla 85,34 ($\pm 9,18$), 6,19 ($\pm 4,26$), 116,02 ($\pm 35,68$) ve 44,95 ($\pm 35,6$) idi. Hastaların HbA1c yüzdesi ve HOMA-IR ortalamaları (standart sapma) sırasıyla 5,66 ($\pm 0,43$) ve 1,33 ($\pm 1,11$) idi. Çalışmaya alınan hastaların OGTT ölçümleri Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Çalışmaya alınan hastaların OGTT ve HbA1c ölçümleri

	n=94
0. dakika plazma glukoz [¥] , (mg/dl)	85,34 ($\pm 9,18$)
0. dakika plazma insülin [¥]	6,19 ($\pm 4,26$)
120. dakika plazma glukoz [¥] , (mg/dl)	116,02 ($\pm 35,68$)
120. dakika plazma insülin [¥]	44,95 ($\pm 35,6$)
HbA1c [¥] , (%)	5,66 ($\pm 0,43$)
HOMA-IR [¥]	1,33 ($\pm 1,11$)

¥: ortalama (\pm standart sapma)

Çalışmaya alınan hastaların glukoz toleransı sınıflamasına göre karşılaştırması incelendiğinde AGT saptanan hastaların 11'i (%55) kız, 9'u (%45) erkekti. NGT ve AGT arasında cinsiyet bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,72$). NGT olan hastaların tanı yaş ortancası (çeyrekler arası aralık) 0,41 yıl (0,94) iken AGT olan hastaların 0,29 (1,81) idi. KF tanı yaşı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,50$). Çalışmaya alındığı yaş ortancası (çeyrekler arası aralık) NGT olan hastalarda 13 (3,3) yıl iken AGT olan hastalarda 14,9 (4,1) idi ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,09$). NGT olan hastaların 34'ünde (45,9) soygeçmişinde anne baba arasında akrabalık mevcutken AGT olan hastaların 11'inde (%55) anne baba arasında akrabalık saptandı, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,47$). NGT olan hastaların 25'inde (%33,8), AGT olan hastaların 14'ünde (%70) ailede diyabet öyküsü saptandı, 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,004$).

NGT saptanan hastaların 7'sinde (%11,7) F508del homozigot, 16'sında (%26,7) F508del heterozigot, 37'sinde (%61,1) F508del dışı mutasyonlar mevcuttu. AGT saptanan hastaların 5'inde (%29,4) F508del homozigot, 4'ünde (%23,5) F508del heterozigot, 8'inde (%47,1) F508del dışı mutasyonlar mevcuttu. Mutasyon gruplaması açısından NGT ve AGT grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,20$).

NGT olan hastaların son bir yılda akut pulmoner alevlenme düşünülerek verilen toplam antibiyotik sayı ortancası (çeyrekler arası aralık) 2 (2,5) iken AGT olan hastalarda 3 (3,5) idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Son bir yılda akut pulmoner alevlenme nedeniyle alınan intravenöz ve oral antibiyotik sayı ortancaları (çeyrekler arası aralık) sırasıyla NGT olan grupta 0 (0) ve 2 (2,5) AGT olan grupta 0 (1,75) ve 2 (3,75) idi. Gruplar arasında intravenöz antibiyotik verilmesi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmasa da ($p=0,07$) oral antibiyotik verilmesi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,025$).

Vücut ağırlığı, boy ve VKİ z skor ortalamaları (\pm standart sapma) NGT olan hastalarda sırasıyla -0,69 ($\pm 1,36$), -0,62 ($\pm 1,13$), -0,50 ($\pm 1,18$) , AGT olan hastalarda sırasıyla -1,38 ($\pm 1,58$), -1,03 ($\pm 0,82$), -1,14 ($\pm 1,67$) idi. Her üç

parametre açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,056$, $p=0,136$ $p=0,056$).

NGT olan hastaların 19'u (%25,7) prepubertal, 55'i (%74,3) pubertal iken AGT olan hastaların 4'ü (%20) prepubertal 16'sı (%80) pubertal idi. Pubertal gelişim açısından NGT ve AGT grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,77$). Pubertede gecikme NGT olan hastalarda 1 hastada, AGT olan hastalarda 1 hastada saptandı.

FEV1 yüzdesi açısından bakıldığında NGT olan hastaların ortalaması (\pm standart sapma) 88,8 ($\pm 24,4$) iken AGT olan hastaların ortalaması 74,1 ($\pm 26,3$) idi, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,021$). FVC yüzdesi açısından bakıldığında NGT olan hastaların ortancası (çeyrekler arası aralık) 88,5 (27,5) iken AGT olan hastaların ortancası 82,5 (41,25) idi, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,212$)

Herhangi bir mikroorganizma ile kronik kolonizasyon açısından değerlendirildiğinde NGT olan hastaların 53'ünde (%71,6), AGT olan hastaların 17'sinde (%85) kronik kolonizasyon mevcuttu. Herhangi bir mikroorganizma ile kronik kolonizasyon açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,223$). MSSA kolonizasyonu NGT olan hastaların 39'unda (%52,7), AGT olan hastaların 7'sinde (%35) mevcut idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,16$). MRSA kolonizasyonu NGT olan hastaların 7'sinde (%9,5), AGT olan hastaların 4'ünde (%20) mevcut idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,239$). *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu NGT olan hastaların 17'sinde (%23), AGT olan hastaların 9'unda (%45) mevcut idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,051$).

Karaciğer hastalığı NGT olan hastaların 21'inde (%30) mevcut iken AGT olan hastaların 11'inde (%57,9) mevcut idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,025$).

Ursodeoksikolik asit kullanımı, inhale DNaz kullanımı, inhale antibiyotik kullanımı, pankreatik enzim replasmanı kullanımı ve vitamin ürünü kullanımı NGT olan hastalarda sırasıyla 16 (%21,6), 62 (%83,8), 15 (%20,3), 68 (%91,9) ve 69 (%93,2) iken AGT olan hastalarda sırasıyla 8 (%40), 19 (%95), 7 (%35), 20 (%100) ve 19 (%95) idi. Her beş tedavi ajanı kullanımı açısından da gruplar

arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,094$, $p=0,287$, $p=0,232$, $p=0,336$, $p=1,00$). Enteral ürün kullanımı NGT olan hastaların 41'inde (%55,4), AGT olan hastaların 17'sinde (%85) mevcut idi. Yalnızca enteral ürün kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,016$). Çalışmaya alınan hastaların glukoz toleransı sınıflamasına göre karşılaştırılması Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Çalışmaya alınan hastaların glukoz toleransı sınıflamasına göre karşılaştırılması

	Normal glukoz toleransı (n=74)	Anormal glukoz toleransı (n=20)	P
Cinsiyet			0,719
- Kız	35 (47,3)	11 (55)	
- Erkek	39 (52,7)	9 (45)	
Tanı yaşı [‡] , (yıl)	0,41 (0,94)	0,29 (1,81)	0,502
Çalışmaya alındığı yaş [‡] , (yıl)	13 (3,3)	14,9 (4,1)	0,093
Akraba evliliği öyküsü	34 (45,9)	11 (55)	0,472
Ailede diyabet öyküsü	25 (33,8)	14 (70)	0,004
Mutasyon			0,201
- F508del / F508del	7 (11,7)	5 (29,4)	
- F508del / Diğer	16 (26,7)	4 (23,5)	
- Diğer / Diğer	37 (61,7)	8 (47,1)	
Son 1 yılda akut pulmoner alevlenme sayısı [‡]	2 (2,5)	3 (3,5)	0,004
Son 1 yılda IV antibiyotik sayısı [‡]	0 (0)	0 (1,75)	0,072
Son 1 yılda oral antibiyotik sayısı [‡]	2 (2,5)	2 (3,75)	0,025
Vücut ağırlığı z skoru [¥]	-0,69 ($\pm 1,36$)	-1,38 ($\pm 1,58$)	0,056
Boy z skoru [¥]	-0,62 ($\pm 1,13$)	-1,03 ($\pm 0,82$)	0,136
VKİ z skoru [¥]	-0,50 ($\pm 1,18$)	-1,14 ($\pm 1,67$)	0,056
Pubertal gelişim			0,772
- Prepubertal	19 (25,7)	4 (20)	
- Pubertal	55 (74,3)	16 (80)	

Tablo 4.6. Çalışmaya alınan hastaların glukoz toleransı sınıflamasına göre karşılaştırılması (devam)

Solunum fonksiyon testi			
- FEV1% [¥]	88,8 (±24,4)	74,1 (±26,3)	0,021
- FVC% [‡]	88,5 (27,5)	82,5 (41,25)	0,212
Kronik kolonizasyon	53 (71,6)	17 (85)	0,223
- MSSA	39 (52,7)	7 (35)	0,16
- MRSA	7 (9,5)	4 (20)	0,239
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (23)	9 (45)	0,051
Karaciğer hastalığı	21 (30)	11 (57,9)	0,025
Tedavi			
- Ursodeoksikolik asit	16 (21,6)	8 (40)	0,094
- İnhal DNaz	62 (83,8)	19 (95)	0,287
- İnhal antibiyotik	15 (20,3)	7 (35)	0,232
- Pankreatik enzim	68 (91,9)	20 (100)	0,336
- Enteral ürün	41 (55,4)	17 (85)	0,016
- Vitamin	69 (93,2)	19 (95)	1,00

[‡]: ortanca (çeyrekler arası aralık), [¥]: ortalama (standart sapma)

0. ve 120. dakika plazma glukoz ortancası (çeyrekler arası aralık) sırasıyla NGT olan hastalarda 82 mg/dl (8,5) ve 105 mg/dl (37,5) iken AGT olan hastalarda 91 mg/dl (14,75) ve 160,5 mg/dl (38) bulundu. 0. ve 120. dakika plazma glukozu açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$). 0. dakika plazma insülin ortancası (çeyrekler arası aralık) sırasıyla NGT olan hastalarda 4,97 (3,90), AGT olan hastalarda 5,89 (3,44) bulundu, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,262$). 120. dakika plazma insülin ortancası (çeyrekler arası aralık) sırasıyla NGT olan hastalarda 30,82 (31,12), AGT olan hastalarda 51,26 (51,82) bulundu, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,049$). HOMA-IR ortancası NGT olan hastalarda (çeyrekler arası aralık) 0,997 (0,76), AGT olan hastalarda 1,324 (0,75) bulundu, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,14$). NGT olan hastaların HbA1c ortalaması (\pm standart sapma) %5,58(\pm 0,38), AGT olan hastaların %5,94

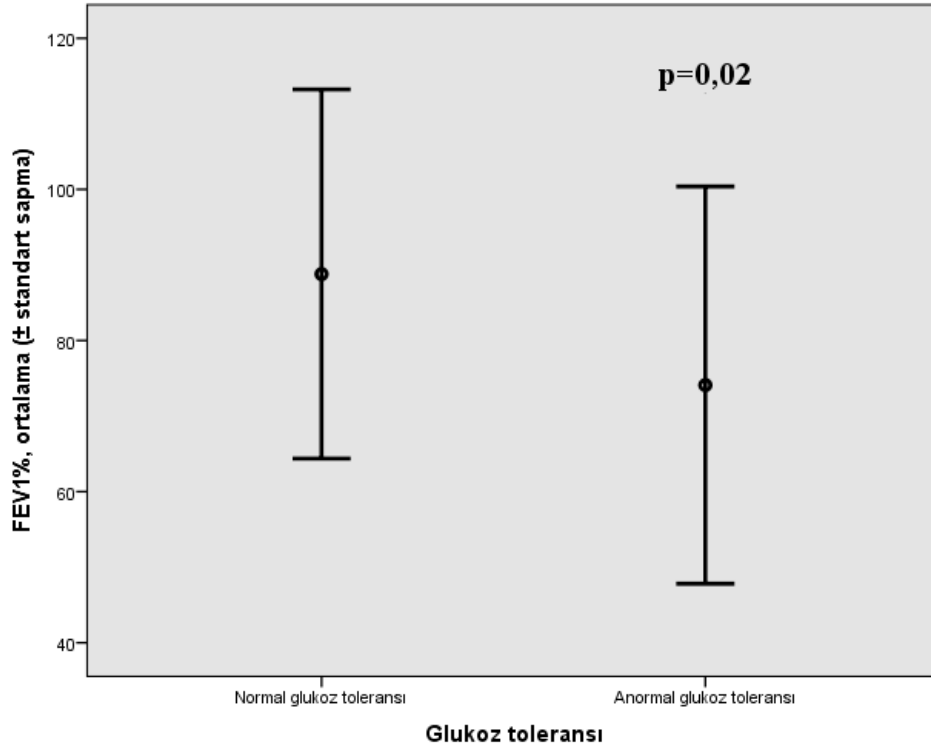
($\pm 0,49$) idi, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Hastaların OGTT ve HbA1c ölçümlerinin glukoz toleransı sınıflamasına göre karşılaştırılması Tablo 4.7’de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların OGTT ve HbA1c ölçümlerinin glukoz toleransı sınıflamasına göre karşılaştırılması

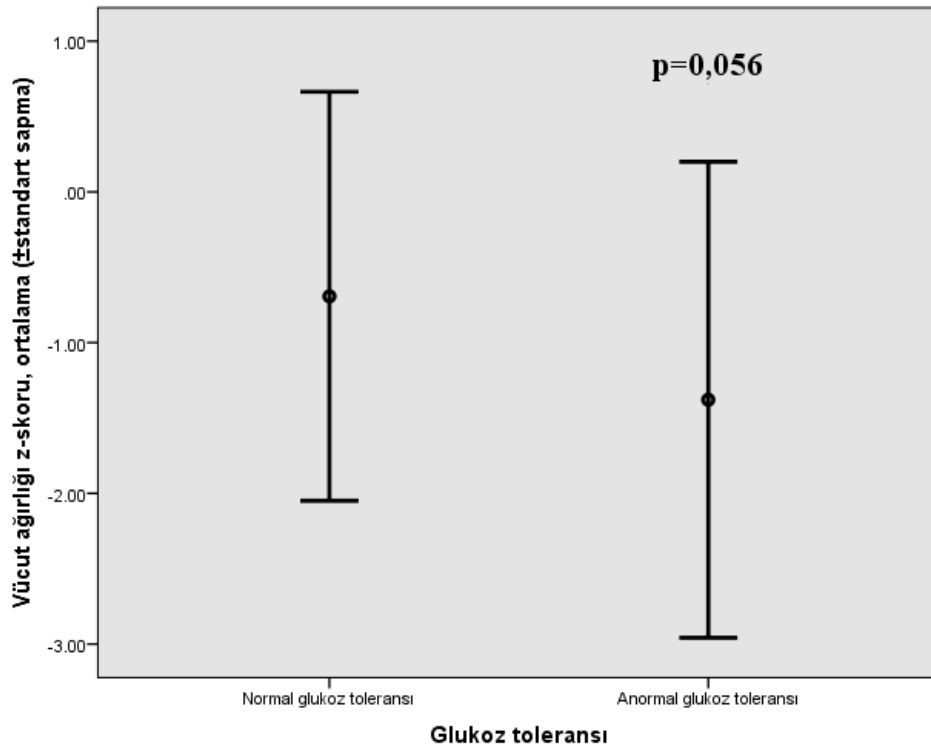
	Normal glukoz toleransı (n=74)	Anormal glukoz toleransı (n=20)	p
0. dakika plazma glukoz [‡] , (mg/dl)	82 (8,5)	91 (14,75)	<0.001
0. dakika plazma insülin [‡]	4,97 (3,90)	5,89 (3,44)	0.262
120. dakika plazma glukoz [‡] , (mg/dl)	105 (37,5)	160,5 (38)	<0.001
120. dakika plazma insülin [‡]	30,82 (31,12)	51,26 (51,82)	0.049
HbA1c [¥] , (%)	5,58($\pm 0,38$)	5,94 ($\pm 0,49$)	0.001
HOMA-IR [‡]	0,997 (0,76)	1,324 (0,75)	0,14

[‡]: ortanca (çeyrekler arası aralık), [¥]: ortalama (standart sapma)

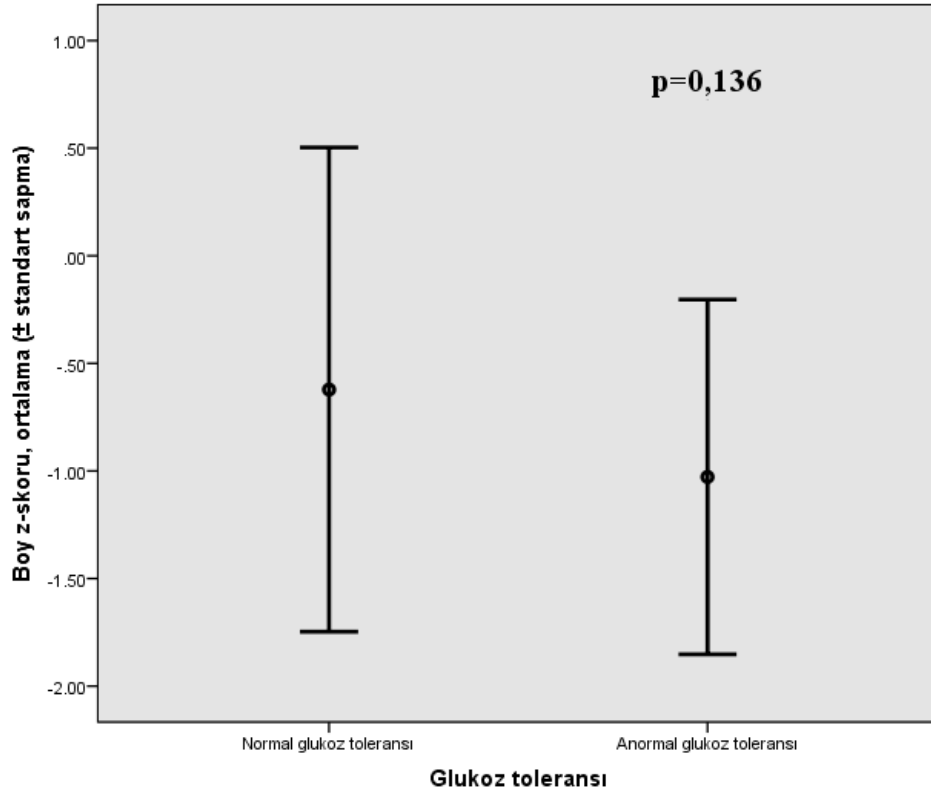
Hastaların glukoz toleransına göre FEV1 yüzdesi, vücut ağırlığı, boy ve VKİ z skorları, 0. ve 120. dakika plazma glukoz ve insülini, HbA1c yüzdesi ve HOMA-IR grafikleri Şekil 4.3 – 4.12’de verilmiştir.



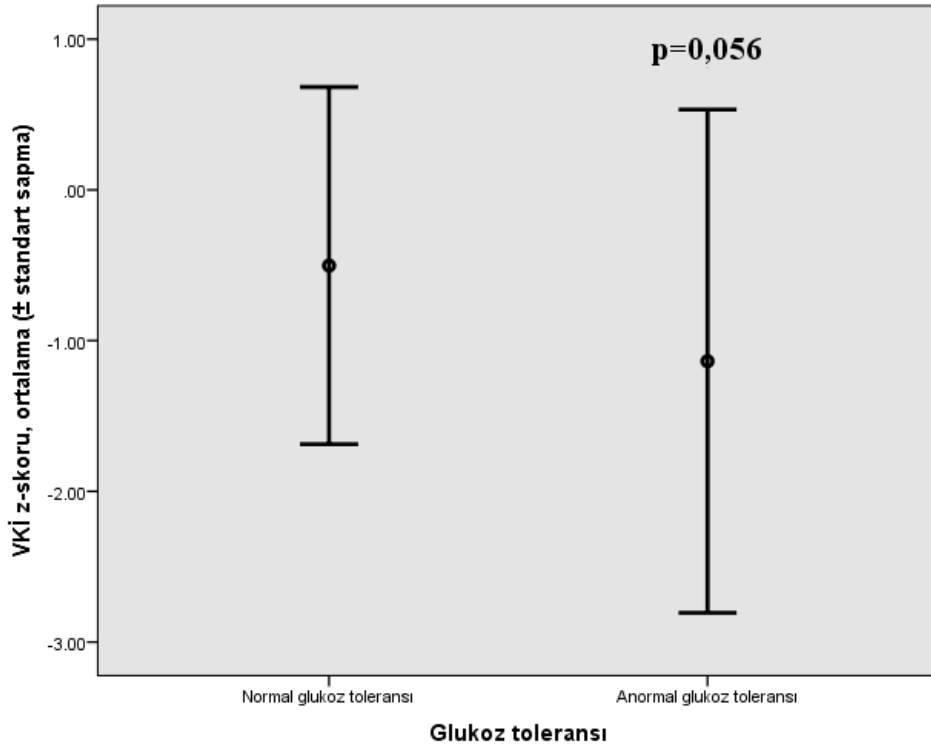
Şekil 4.3. Glukoz toleransına göre FEV1 yüzdesi karşılaştırması



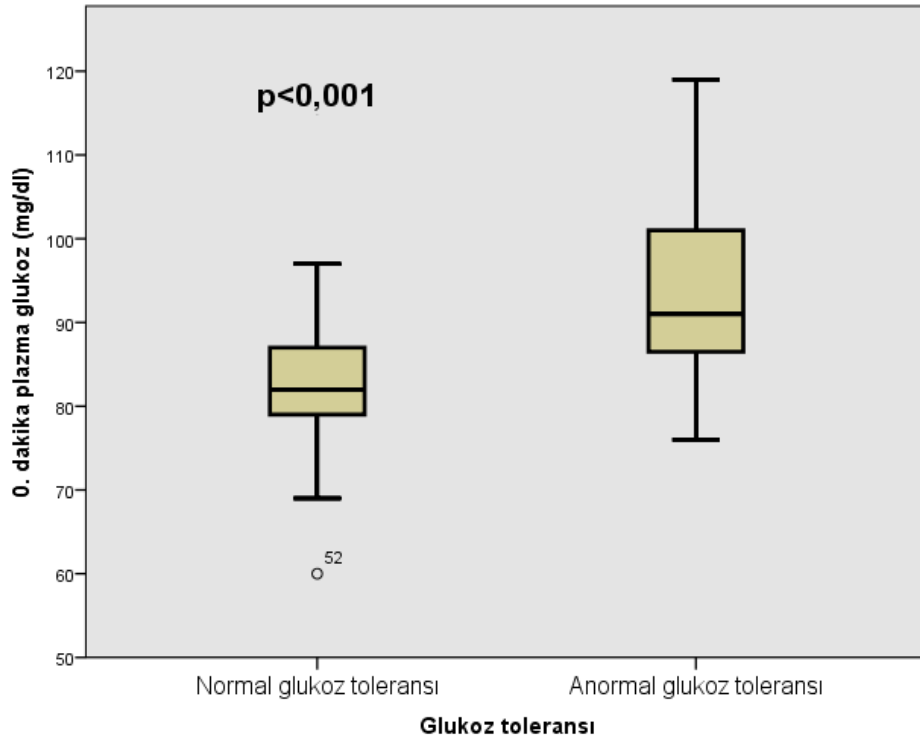
Şekil 4.4. Glukoz toleransına göre vücut ağırlığı z skoru karşılaştırması



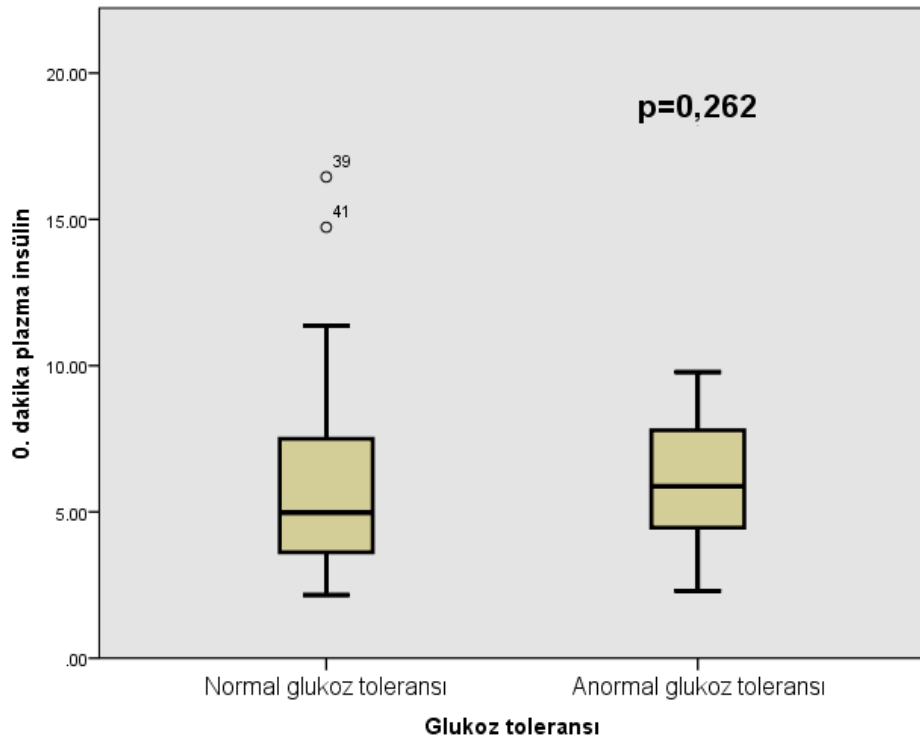
Şekil 4.5. Glukoz toleransına göre boy z skoru karşılaştırması



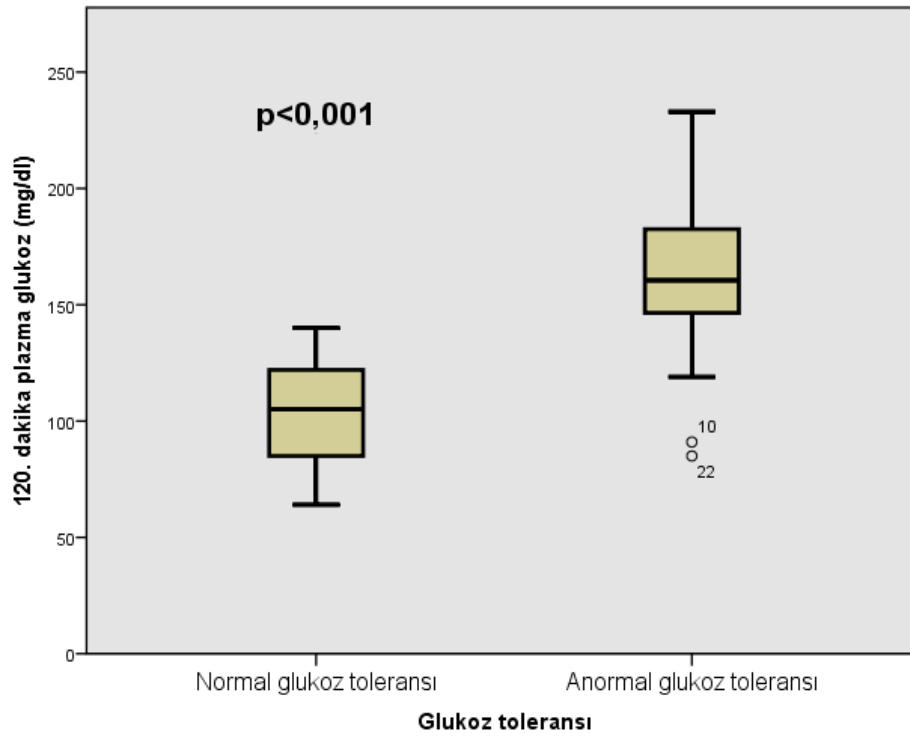
Şekil 4.6. Glukoz toleransına göre VKİ z skoru karşılaştırması



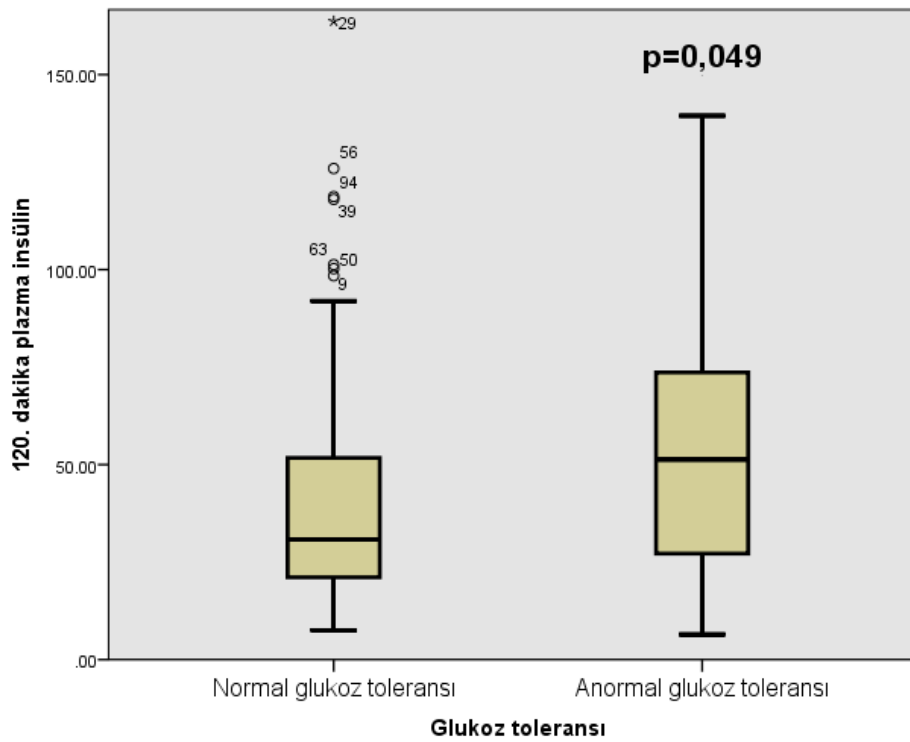
Şekil 4.7. Glukoz toleransına göre 0. dakika plazma glukozu karşılaştırması



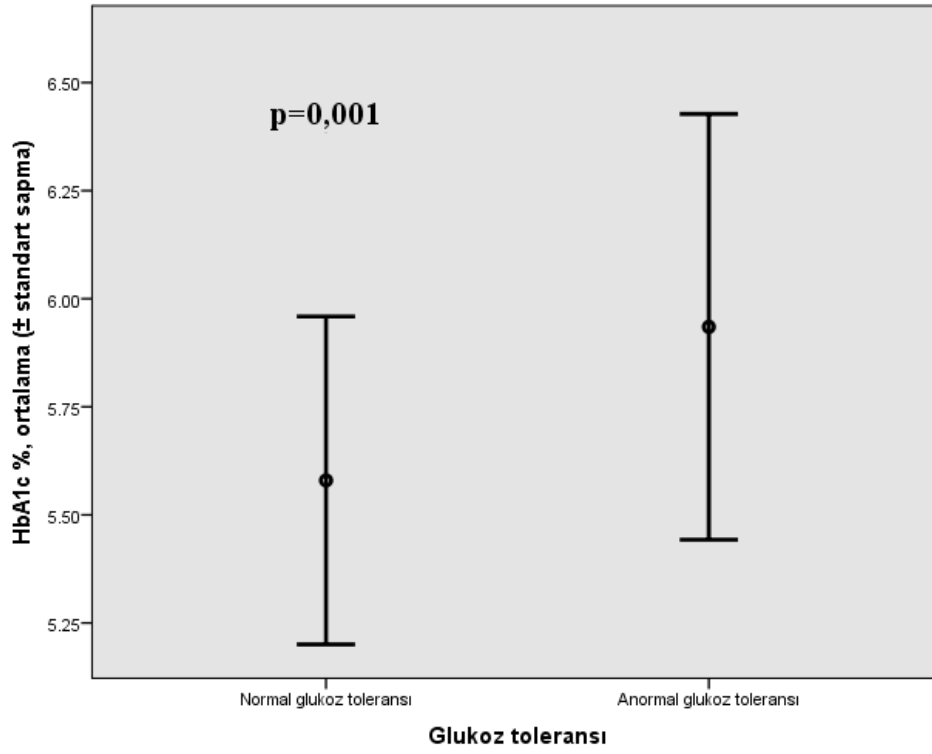
Şekil 4.8. Glukoz toleransına göre 0. dakika plazma insülini karşılaştırması



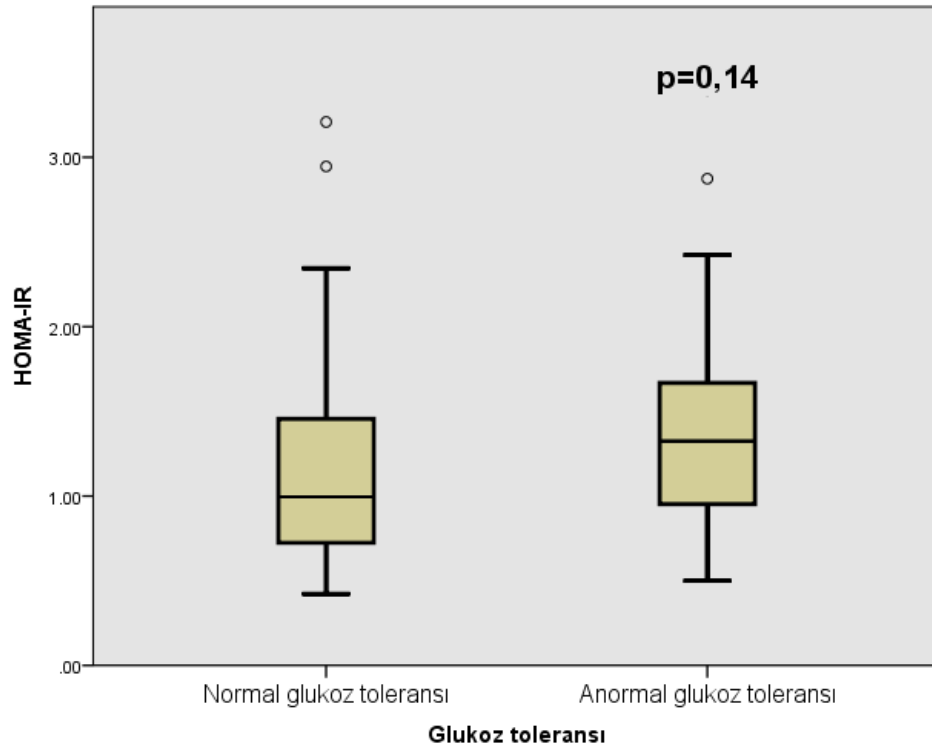
Şekil 4.9. Glukoz toleransına göre 120. dakika plazma glukozu karşılaştırması



Şekil 4.10. Glukoz toleransına göre 120. dakika plazma insülini karşılaştırması



Şekil 4.11. Glukoz toleransına göre HbA1c yüzdesi karşılaştırması



Şekil 4.12. Glukoz toleransına göre HOMA-IR karşılaştırması

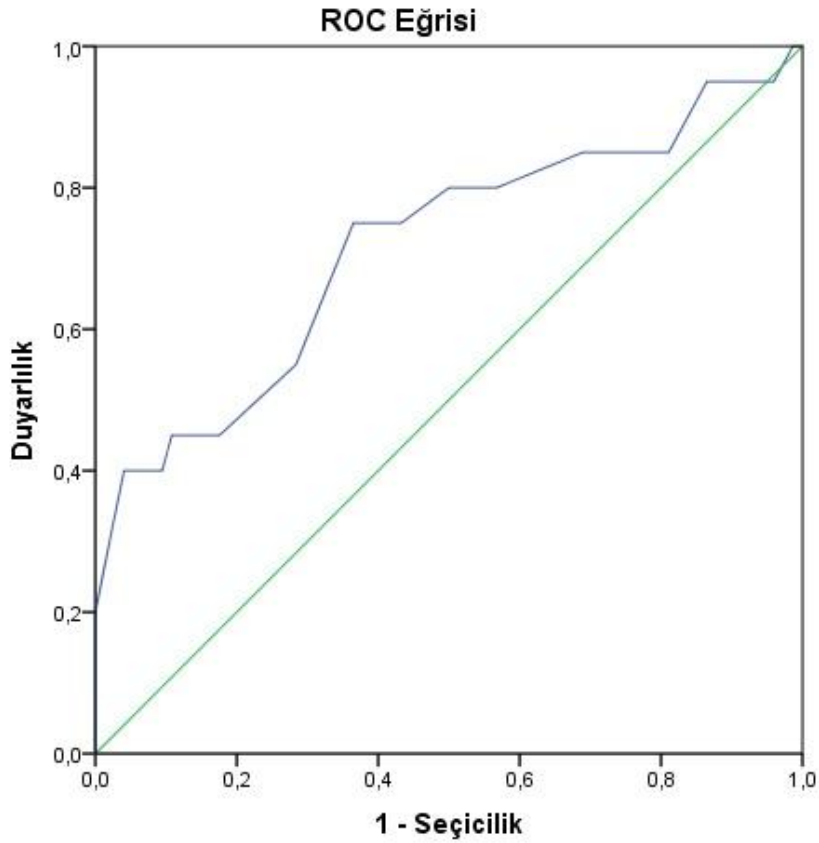
AGT gelişiminde etkili olabilecek faktörler iki durumlu çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Modele bağımlı değişken olarak AGT'nin olup olmama durumu, bağımsız değişken olarak çalışmaya alındığı yaş, ailede diyabet öyküsü olup olmaması, son bir yılda akut pulmoner alevlenme sayısı, FEV1 yüzdesi, FVC yüzdesi ve karaciğer hastalığı olup olmaması alındı.

Ailede diyabet öyküsü olanların olmayanlara göre AGT riski 3,348 kat fazladır (%95 GA 1,464 – 7,657, p=0,004). Son bir yılda geçirilen akut pulmoner alevlenme sayısında bir birim artış AGT riskini 1,349 kat arttırmaktadır (%95 GA1,039 – 1,753 p=0,025). FEV1 yüzdesinde bir birim artış AGT riskini 0,873 kat arttırmaktadır (%95 GA 0,786 – 0,969 p=0,011). Diğer bir deyişle FEV1 yüzdesinde bir birim azalış AGT riskini 1,145 kat arttırmaktadır (%95 GA 1,03 – 1,272 p=0,011). Karaciğer hastalığı olanların olmayanlara göre AGT riski 4,715 kat fazladır (%95 GA 1,184 – 18,781 p=0,028). AGT gelişimine ilişkin lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

Tablo 4.8. AGT gelişimine ilişkin lojistik regresyon analizi sonuçları

	OR (Odds oranı)	% 95 Güven aralığı	p
Çalışmaya alındığı yaş, (yıl)	1,336	0,971 – 1,840	0,076
Ailede diyabet öyküsü	3,348	1,464 – 7,657	0,004
Son bir yılda geçirilen akut pulmoner alevlenme sayısı	1,349	1,039 – 1,753	0,025
FEV1%	0,873	0,786 – 0,969	0,011
FVC%	1,125	1,000 – 1,265	0,05
Karaciğer hastalığı	4,715	1,184 – 18,781	0,028

AGT'nı öngörmede HbA1c yüzdesinin tanısal bir değerinin olup olmadığı, varsa hangi kesim noktasının AGT'nı öngörebileceğini değerlendirmek için ROC eğrisi analizi incelendi. HbA1c yüzdesinin AGT'nı öngörmede tanısal değeri EAA:0,716, (%95GA 0,57-0,86, p=0,003) olarak elde edildi. Bu değer AGT sınıflama performansının orta seviyede olduğu söylenebilir. AGT'nı öngörmede HbA1c yüzdesinin ROC eğrisi Şekil 4.13'te verilmiştir.



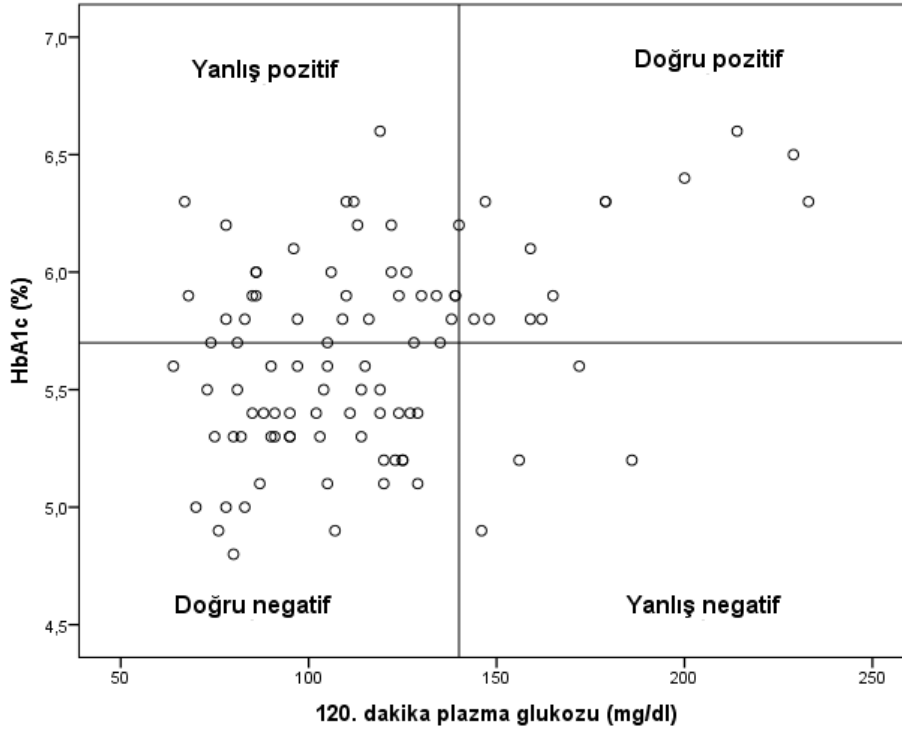
Şekil 4.13. AGT'nı öngörmeye HbA1c yüzdesinin ROC eğrisi

AGT saptanması için kesim noktası belirlemek için HbA1c yüzdesinin her bir kesim noktası için tanı performans ölçüleri incelendi. Youden indeksine göre kesim noktası $> 5,7$ olarak bulundu. HbA1c yüzdesi $> 5,7$ için duyarlılık %75 (%95GA 50,9 - 91,3), seçicilik %63,5 (%95 GA 51,5 - 74,4), pozitif kestirim değeri %35,7 (%95GA 21,6 - 52,0), negatif kestirim değeri %90,4 (%95GA 79,0 - 96,8) pozitif olabilirlik oranı 2,06 ve negatif olabilirlik oranı 0,39 olarak saptandı. AGT durumunu belirleyebilmek için HbA1c yüzdelilerinin tanı performans ölçüleri Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Anormal glukoz toleransı saptanması için HbA1c yüzdesinin geçerlilik ve güvenilirliği (n = 94)

HbA1c	Duyarlılık	%95 GA	Seçicilik	%95 GA	Pozitif prediktif değer	%95 GA	Negatif prediktif değer	%95 GA	LR+	LR-
> 4,8	100,00	83,2 - 100,0	1,35	0,03 - 7,3	21,5	13,7 - 31,2	100,0	2,5 - 100,0	1,01	0,00
> 4,9	95,00	75,1 - 99,9	4,05	0,8 - 11,4	21,1	13,2 - 31,0	75,0	19,4 - 99,4	0,99	1,23
> 5,0	95,00	75,1 - 99,9	8,11	3,0 - 16,8	21,8	13,7 - 32,0	85,7	42,1 - 99,6	1,03	0,62
> 5,1	95,00	75,1 - 99,9	13,51	6,7 - 23,5	22,9	14,4 - 33,4	90,9	58,7 - 99,8	1,10	0,37
> 5,2	85,00	62,1 - 96,8	18,92	10,7 - 29,7	22,1	13,4 - 33,0	82,4	56,6 - 96,2	1,05	0,79
> 5,3	85,00	62,1 - 96,8	31,08	20,8 - 42,9	25,0	15,3 - 37,0	88,5	69,8 - 97,6	1,23	0,48
> 5,4	80,00	56,3 - 94,3	43,24	31,8 - 55,3	27,6	16,7 - 40,9	88,9	73,9 - 96,9	1,41	0,46
> 5,5	80,00	56,3 - 94,3	50,00	38,1 - 61,9	30,2	18,3 - 44,3	90,2	76,9 - 97,3	1,60	0,40
> 5,6	75,00	50,9 - 91,3	56,76	44,7 - 68,2	31,9	19,1 - 47,1	89,4	76,9 - 96,5	1,73	0,44
> 5,7	75,00	50,9 - 91,3	63,51	51,5 - 74,4	35,7	21,6 - 52,0	90,4	79,0 - 96,8	2,06	0,39
> 5,8	55,00	31,5 - 76,9	71,62	59,9 - 81,5	34,4	18,6 - 53,2	85,5	74,2 - 93,1	1,94	0,63
> 5,9	45,00	23,1 - 68,5	82,43	71,8 - 90,3	40,9	20,7 - 63,6	84,7	74,3 - 92,1	2,56	0,67
> 6,0	45,00	23,1 - 68,5	89,19	79,8 - 95,2	52,9	27,8 - 77,0	85,7	75,9 - 92,6	4,16	0,62
> 6,1	40,00	19,1 - 63,9	90,54	81,5 - 96,1	53,3	26,6 - 78,7	84,8	75,0 - 91,9	4,23	0,66
> 6,2	40,00	19,1 - 63,9	95,95	88,6 - 99,2	72,7	39,0 - 94,0	85,5	76,1 - 92,3	9,87	0,63
> 6,3	20,00	5,7 - 43,7	100,00	95,1 - 100,0	100,0	39,8 - 100,0	82,2	72,7 - 89,5		0,80
> 6,4	15,00	3,2 - 37,9	100,00	95,1 - 100,0	100,0	29,2 - 100,0	81,3	71,8 - 88,7		0,85
> 6,5	10,00	1,2 - 31,7	100,00	95,1 - 100,0	100,0	15,8 - 100,0	80,4	70,9 - 88,0		0,90
> 6,6	0,00	0,0 - 16,8	100,00	95,1 - 100,0			78,7	69,1 - 86,5		1,00

HbA1c yüzdesi ile 120. dakika plazma glukozu saçılım grafiği Şekil 4.14'te verilmiştir. 120. dakika plazma glukozu normal üst sınırı ve bu çalışmada elde edilen HbA1c kesim noktası grafikte işaretlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen HbA1c kesim noktasının yanlış pozitif, doğru pozitif, doğru negatif ve yanlış negatif tanıları şekilde görülmektedir. HbA1c >5,7 tanı ölçütü olarak değerlendirildiğinde gerçek pozitif olan 4 hastayı (%20) saptayamamaktadır.



Şekil 4.14. HbA1c yüzdesi ile 120. dakika plazma glukozu saçılım grafiği

HbA1c yüzdesi ile 0. ve 120. dakika plazma glukozu arasındaki korelasyon Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi. Sıfırıncı dakika plazma glukozu ile HbA1c arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($r=0,307$, $p=0,003$). Yüz yirminci dakika plazma glukozu ile HbA1c arasında pozitif yönde orta bir korelasyon saptandı ($r=0,407$, $p<0,001$).

5. TARTIŞMA

KF hastalarının yaşam sürelerinin uzaması ile birlikte hastalık ile ilişkili komplikasyonlar artan sıklıkta görülmeye başlamıştır. Son yıllarda artan farkındalık ve tarama testlerinin yaygın olarak uygulanması ile görülme sıklığı daha da artan glukoz homeostaz bozuklukları da bu komplikasyonlar arasındadır.

Yapılan çalışmalarda ve ulusal verilerin sunulduğu raporlarda 10 yaş ve üzeri KF hastalarında KFBD'nin görülmeye başladığının ve sıklığının giderek arttığı gösterilmesi, KFBD'nin erken dönemde klinik sessiz gidişata sahip olabilmesi ve merkezimizde de takipli hastalardan glukoz metabolizma bozukluğu saptananların olması nedeniyle çalışmamızı planladık. Çalışmamıza güncel rehberlerin önerdiği şekilde 10 yaş ve üzeri takipli hastaları dahil ettik ve insülin direncine neden olabilecek faktörleri bulunan hastaları çalışma kapsamına almadık.

Ülkemizden daha önce Haliloğlu ve arkadaşları (110) tarafından yapılan bir çalışmada 5-18 yaş arası 45 KF hastası ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 10 tip 1 diyabet tanılı kontrol hastası değerlendirilmiştir. Hastalara ara zamanlarda da ölçüm yapılarak (30-60-90. dakikalar) 2 saatlik OGTT ve 3 günlük SGM uygulanmıştır. Hipoglisemi OGTT yapılan hastalarda %13,3, SGM yapılan hastalarda %27,5 bulunmuş, hipogliseminin SGM'de daha sık saptandığı belirtilmiş, hipoglisemilerin tamamı reaktif hipoglisemi olarak değerlendirilmiştir. Hipoglisemisi olan hastaların insülin salınımının geciktiği ve insülin seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmış, hipogliseminin kötü beslenme durumundan bağımsız olarak pulmoner fonksiyonu kötü olan hastalarda daha sık olduğu görülmüştür. Bu çalışmada OGTT sonucuna göre 45 hastanın 25'i NGT, 20'si AGT olarak saptanmış. AGT olan hastalara bakıldığında, 5 hastanın KFBD, 5 hastanın BAG, 5 hastanın BGT ve 5 hastanın belirsiz glisemi olarak değerlendirildiği görülmüştür. Bu çalışma dışında Türkiye'den yayınlanan KF hastalarına OGTT yapılması ile ilgili çalışma saptayabildiğimiz kadarıyla yoktur. Bu çalışma da hipoglisemi durumunun sıklığı ve hangi hastalarda daha sık görüldüğüne odaklanılmıştır. Çalışmamız ülkemizde 2 saatlik standart OGTT ile diyabet ve glukoz tolerans bozukluklarını taramak amacıyla yapılan ilk çalışmadır.

OGTT ile tarama sonucunda çalışmamızdaki hastaların %17'sinde BGT, %4,3'ünde KFBD saptanmıştır. UKKS 2017 yılı verilerinde KFBD %3,41 oranında saptanmıştır ancak ülkemizde BGT olan hastalarla ilgili bir veri yoktur (57). Solomon ve arkadaşlarının (111) pediatrik yaş grubundaki KF'li hastalarda yaptığı benzer bir çalışmada hastaların %17'sinde BGT, %4,3'ünde KFBD saptanmıştır. Battezzati ve arkadaşlarının (112) 8-30 yaş arası KF hastalarda yaptıkları bir çalışmada OGTT yapılan 187 hastanın 9'unda (%4,1)'inde KFBD, 30'unda (%16,1) BGT saptandığı bildirilmiştir. Moran ve arkadaşlarının (56) yaptığı bir çalışmada ise çalışmamızla benzer (11-17) yaş grubunda olan 95 hastaya OGTT yapılmış 14 hastada (%19) KFBD saptanmıştır. Literatürde OGTT sonucunda NGT, BGT ve KFBD saptanan hastaların oranlarının farklılık gösterdiği çalışmamıza benzer ve benzer olmayan sonuçların bildirildiği görülmüştür. KFBD ve BGT sadece erişkin dönemdeki hastalarda değil pediatrik popülasyonda da görüldüğü saptanmıştır. ABD ulusal verisini temsil eden CFF 2017 yılı raporunda da 20 yaşında KF hastalarının yaklaşık %20'sinde KFBD, %20'sinde BGT saptandığı bildirilmiştir (52). Çalışmamıza dahil edilen hastalar dışında 10 hastanın daha önceden tanısı olduğundan çalışmaya dahil edilmediği, çalışmamızda verilen yüzdelerin bu nedenle daha düşük saptanmış olabileceği düşünülmüştür.

Banavath ve arkadaşlarının (113) 2-18 yaş arası 25 KF hastasını içeren bir çalışmada normal ve anormal glukoz toleransı olan hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışmada yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ z skorları, FEV1/FVC yüzdesinin 0,7'nin altında olması, F508del genotipinin bulunması ve toplam hastane yatışı sayısı açısından NGT ve AGT olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda boy, vücut ağırlığı ve VKİ z skorları, FVC açısından değerlendirildiğinde NGT ve AGT olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmasa da AGT olan hastalarda düşme eğilimi mevcuttur. Ayrıca çalışmamızda yaş ve F508del genotipi açısından NGT ve AGT olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Banavath ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın KF hastalarının tanı yaşları daha geç olması, AGT olan hastaların yarısının üç yıldan kısa süre önce tanı konmuş olması, iki yaşından büyük hastalara OGTT yapılması ve hastaların dokuzunun (%36) yatan hasta olması çalışmamızdan farklılıklarıdır. Solomon ve arkadaşlarının (111) yaptığı çalışmada

plazma glukoz seviyesi ile FEV1 yüzdesi ve nutrisyonel durum arasında korelasyon olmadığı belirtilmiş ve AGT saptanan hastaların tamamının KFTR mutasyonlarının ağır olduğu (1-3 sınıf mutasyonlar) ve pankreatik yetersizliğinin olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da AGT saptanan hastaların tamamı pankreatik yetersizlik nedeniyle pankreatik enzim replasmanı kullanmaktaydı. Zoni ve arkadaşlarının (114) Madrid'teki tüm KF hastalarının değerlendirdikleri bir çalışmada KFBD olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış 95 KFBD tanısı olan hastanın ikisinin on beş yaşından küçük olduğu, KFBD olanların yaş ortalamasının KFBD olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu, KFBD olanların olmayanlara göre bir yıllık süredeki hastane başvuru ortalamasının ve hastane yatış yüzdesinin istatistiksel anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda son bir yılda akut pulmoner alevlenme sayısı ve oral antibiyotik kullanım sayısı AGT olan hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Son bir yılda geçirilen akut pulmoner alevlenme sayısında bir birim artışın AGT riskini 1,349 kat (%95 GA1,039 – 1,753 p=0,025) arttırdığı lojistik regresyon analizinde gösterilmiştir. NGT ve AGT olan hastalar arasında çalışmaya alındığı yaş açısından ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamız kesitsel olması nedeniyle neden sonuç ilişkisini değerlendiremeye de NGT ve AGT olan hastaların karşılaştırmasında AGT olan hastaların ailesinde diyabet öyküsünün daha sık olduğu, son bir yılda geçirdikleri akut pulmoner alevlenme sayısının daha yüksek olduğu, FEV1 yüzdesinin daha düşük olduğu ve karaciğer hastalığının görülme sıklığının daha yüksek olduğu hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde saptanmıştır. Marshall ve arkadaşlarının (58) yaptıkları bir çalışmada KFBD için risk faktörleri araştırılmış; ileri hasta yaşı, kadın cinsiyet, pankreatik yetersizlik, F508del mutasyonu bulunması, azalmış pulmoner fonksiyonlar, artmış sıklıktaki pulmoner alevlenme, balgamda görülen patojenlerin sıklığının artması, kötü nutrisyonel durum ve karaciğer hastalığı bulunması risk faktörü olarak saptanmıştır. Blackman ve arkadaşları (73) tarafından yapılan genomik çalışmalarda bazı genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin KFBD gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda NGT ve AGT hastalar arasındaki istatistiksel anlamlı olarak saptanan ailede diyabet öyküsünün olmasının bu nedenle gelişmiş

olabileceği düşünülmüştür. Literatürde risk faktörü olarak belirtilen ileri hasta yaşı, kadın cinsiyet, F508del mutasyonu bulunması, balgamda görülen patojen sıklığının artması ise çalışmamızda NGT ve AGT olan hastalar arasında istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların öyküsünde yakınma olarak poliüri polidipsi gibi diyabette sık görülen semptomlar bulunmamaktadır. Son bir yıldaki boy uzaması ve kilo alımı da NGT ve AGT hastalar arasında istatistiksel fark göstermemektedir ($p=0,542$, $p=0,074$). İki hastada puberte gecikmesi mevcut olup ve biri NGT biri AGT olarak değerlendirilmiştir. NGT ve AGT arasında istatistiksel anlamlı fark FEV1 yüzdesinde olmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de FEV1 yüzdesinde bir birim azalışın AGT riskini 1,145 kat (%95 GA 1,03 – 1,272 $p=0,011$) arttırdığı saptanmıştır. FEV1 düşüklüğü KF hastalarında birçok sebeple olmaktadır ve KFBD'ye spesifik değildir. Noronha ve arkadaşlarının (115) 1998-2011 yılları arasında on yaş ve üzeri 60 KF hastası ile yaptıkları bir çalışmada 8 hastaya klinik şüphe (sonrasında açlık plazma glukozu veya rastlantısal plazma glukozu ile doğrulanmış) ile KFBD tanısı konduğu, 10 hastaya OGTT ile KFBD tanısı konduğu ve 16 hastanın OGTT ile BGT tanısı konduğu belirtilmiştir. OGTT ile KFBD tanısı konanların yaş ortalaması $13,5 \pm 2,9$ yıl iken klinik şüphe ile KFBD tanısı konanların yaş ortalaması $22,3 \pm 5,4$ yıl olarak saptanmıştır. OGTT ile KFBD tanısının 8 yıl önce konduğu belirtilip taramanın önemi vurgulanmıştır. KFBD'nin erken evrelerde bulgularının silik olması, hastalığa ait gelişebilecek bulguların özgül olmaması ve hastalığın klinik olarak sessiz bir gidişata sahip olması nedeniyle KF hastalarında yıllık olarak OGTT ile glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi gereklidir.

KF'de yaşam süresini kısıtlayan en önemli faktör pulmoner fonksiyonların bozulmasıdır. KF'li hastalarda glukoz homeostazının bozulması ile pulmoner fonksiyonların bozulması arasında yakın bir ilişkinin varlığını bildiren çalışmalar vardır. Welsh ve arkadaşlarının (116) adölesan yaş grubu KF hastalarında yaptığı retrospektif bir çalışmada FEV1 yüzdesinin düşüş oranını etkileyen klinik faktörler araştırılmıştır. Çok değişkenli analizde yaşın artması, F508del homozigot mutasyonunun bulunması, mukoid Pseudomonas enfeksiyonu, pankreatik yetersizlik, solunumsal nedenlerle hastaneye yatışların artması ve KFBD istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Stylemans ve arkadaşlarının (117) erişkin KF

hastalarında yaptığı kesitsel retrospektif bir analizde SFT’de obstrüktif solunum paterninin *Pseudomonas aeruginosa* kolonize hastalarda, daha sık pulmoner alevlenme geçirenlerde ve KFBD olanlarda istatistiksel olarak daha çok görüldüğü gösterilmiştir. Milla ve arkadaşlarının (77) KF tanılı daha önce diyabet tanısı konmamış 152 hastayı prospektif olarak izledikleri bir çalışmada hastalara OGTT yapılmış ve NGT, BGT ve KFBD’si olan hastalar 4 yıl izlenmiştir. İzlem sonunda KFBD grubunda FEV1 ve FVC yüzdelerinin NGT grubuna göre istatistiksel anlamlı oranda düştüğü gösterilmiştir. Yukarıdaki çalışmalar pulmoner fonksiyonlardaki düşüş için KFBD’nin risk faktörü olduğunu ve KFBD olan hastalarda pulmoner fonksiyonlarda kötüleşmenin olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda pulmoner fonksiyonlar açısından FEV1 yüzdesine bakılmış NGT ve AGT olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. FVC yüzdesi AGT grubunda daha düşük olsa da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de FEV1 yüzdesinde bir birim azalışın AGT riskini 1,145 kat (%95 GA 1,03 – 1,272 p=0,011) arttırdığı saptanmıştır.

Çalışmamızda 0. ve 120. dakika plazma glukozu, 120. dakika plazma insülini açısından NGT ve AGT hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuş, 0. dakika plazma insülini ve HOMA-IR açısından ise istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Literatüreki çalışmalarda ara zamanlarda (30-60-90. dakikalarda) plazma glukoz ve insülini bakılarak eğri altında kalan analizleri yapılarak insülin salınımı ve sekresyonu ile ilgili bilgiler elde edilmiştir. Çalışmamızda ise güncel KFBD kılavuzlarına uygun şekilde 0. ve 120. dakikalarda ölçümler yapıldığından insülin salınımı ve sekresyonu ile ilgili analizler yapılamamıştır.

Vücut ağırlığında yeterli artış olmayan ve pulmoner fonksiyonların bozulma saptanan KF’li hastaların diyabet tespit edilip insülin tedavisi almaya başladıktan sonra pulmoner fonksiyonlarında ve nutrisyonel durumunda düzelme olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (96, 98). Bu nedenle KFBD’nin erken tanınip tedavi edilmesi morbidite ve mortaliteyi azaltır. Moran ve arkadaşlarının (56) KFBD ve mortaliteyi değerlendirdikleri bir çalışmada 1992 – 1997 ve 2003 – 2008 yılları arasında KFBD’si olan hastaların mortaliteleri karşılaştırılmış ve mortalitenin %50’den fazla oranda azaldığı gösterilmiş bu durumun KFBD’nin

erken tanı ve agresif tedavisi ile sağlandığı düşünülmüştür. Çalışmamızda AGT saptanan tüm hastalar tedavi planının şekillendirilmesi amacıyla Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'na yönlendirilmiştir, ancak çalışma kesitsel olduğundan uygulanan tedavi, tedavi sonrası pulmoner fonksiyonlar ve nutrisyonel durumda değişiklikler değerlendirilmemiştir.

Lavie ve arkadaşlarının (78) yaptığı NGT ve BGT olan KF'li hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada BGT olanların FEV1 ve VKİ z skor ve albuminlerinin daha düşük fibrinojenlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş, BGT'nin azalmış pulmoner fonksiyonlar, bozulmuş nutrisyonel durum ve artmış inflamasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Hameed ve arkadaşlarının (118) pediatrik yaş gurubunda 33 hasta ile yaptığı bir çalışmada NGT ve BGT olan hastalar karşılaştırılmıştır. Hastalardaki son bir yıldaki vücut ağırlığı z skoru, FEV1 ve FVC yüzdelerindeki azalmanın BGT olan hastalarda istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır. Bizzarri ve arkadaşlarının (119) BGT'ı olan 6 KF hastası ile yaptıkları bir çalışmada BGT'ı olan hastalara insülin glarjin başlanmış ve takibe alınmış. Takip sonrasındaki değerlendirmede hastaların hastane yatış sayıları ve HbA1c yüzdesi anlamlı olarak azalmamış ancak hastaların VKİ z skorunda ve FEV1 yüzdesinde istatistiksel anlamlı artış görülmüş. Yukarıdaki çalışmalar BGT'nin azalmış pulmoner fonksiyonlar ve bozulmuş nutrisyonel durum ile ilişkisi olduğu ve insülin tedavisi ile bu parametrelerde düzelme olduğu yönünde kanıtlar sunmaktadır. NGT ve BGT olan hastaların pulmoner fonksiyonlar ve VKİ açısından karşılaştırıldığı çalışmaları ele alan bir sistematik derlemede bu konu ile ilgili on iki çalışma değerlendirilmiştir. İki çalışmada BGT olan hastaların NGT olan hastalara göre daha düşük VKİ ve FEV1 yüzdesinin olduğu on çalışmada bu farkın saptanmadığı bildirilmiş. Çalışmaların kesitsel karakterde olması ve mevcut bulgular ile neden sonuç ilişkisinin kanıtlanamayacağı söylenmiş, bu hasta grubu ile ilgili klinik durum ve tedavilere odaklanan ek çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir (120). Çalışmamızdaki hastaların 16'sında (%17) BGT saptanmıştır. Bu hastaların mevcut literatür bulguları nedeniyle pulmoner fonksiyonlar ve nutrisyonel durumlarının dikkatle takip edilmesi ve gerekli görülmesi durumunda insülin tedavisi açısından değerlendirilmesi önemlidir.

Lanng ve arkadaşları (121) tarafından 191 KF hastası ile yapılan 5 yıllık bir prospektif çalışmada 2 yaş üzeri KF hastalarına OGTT yapılmış, KFBD tanısı

konduğu anda hastaların HbA1c yüzdesinin ortancası 5,8 (4,8-9,3) olarak bulunmuş, KFBD tanısı konan hastaların %16'sında tanı anında açlık plazma glukozunda ve HbA1c yüzdesinde yükseklik ($>6,4$) olduğu saptanmış, HbA1c $>6,4$ için pozitif prediktif değer %50, negatif prediktif değer %96 olarak saptanmış, hastalara tanıda OGTT önerilmiştir. Yung ve arkadaşları (81) tarafından 122 KF hastası ile yapılan bir çalışmada KFBD tanısı için kullanılabilir klinik ve biyokimyasal kriterler araştırılmış, en yüksek duyarlılığın HbA1c yüzdesi olduğu saptanmıştır. HbA1c yüzdesinin 6,1'in üzerinde olması kriter olarak kullanıldığında altın standart OGTT'ye göre duyarlılığın %83 (%95GA 62 - 100) seçiciliğinin %89 (%95GA 82 - 96) olduğu gösterilmiştir. KFBD tanısı için kullanılabilir klinik ve biyokimyasal kriterler için daha geniş validasyon çalışmalarının yapılması önerilmiştir. Gilmour ve arkadaşlarının (86) 2008 – 2015 yılları arasında 295 erişkin KF hastasının 717 kez değerlendirilmesi ile yapılan bir çalışmada, HbA1c yüzdesi $>5,5$ kesim değeri olarak kabul edildiğinde KFBD için duyarlılığın %91,8 (95%GA 81,9 – 97,3) seçiciliğinin %34 (95%GA 30,5 – 37,9) olduğu bu değer üstündeki hastalara OGTT yaparak OGTT yapılma ihtiyacının 36,7 oranında azalacağı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışma takibin yıllık HbA1c ölçümleri şeklinde yapıp, HbA1c yüzdesi $< 5,5$ ise takibe bu şekilde devam edilmesi, 5,5 – 6,4 arasında ise OGTT yapılması, HbA1c yüzdesi $\geq 6,5$ ise KFBD tanısı konması şeklinde alternatif bir tarama şeması önerisinde bulunulmuştur. Burgess ve arkadaşlarının (122) erişkin 429 KF hastası ile yaptıkları bir çalışmada 94 hasta ile bir öncül çalışma uygulanmış ve sonucunda HbA1c yüzdesinin $\geq 5,8$ olduğu durumda duyarlılık %66,7 seçicilik %60 olarak hesaplanmıştır. Bu kesim değerinin kriter olabileceği öngörülerek 335 hasta ile validasyon çalışması yapılmıştır. Validasyon çalışması sonucunda HbA1c yüzdesi $\geq 5,8$ kesim değeri olarak belirlendiğinde KFBD tanısı için HbA1c yüzdesinin duyarlılığı %93,8, seçiciliği %53, ROC eğrisi skoru 0,73 saptanmıştır. Bu kriter ile hastalar tanı açısından değerlendirildiğinde bir KFBD hastasına tanısının konmadığı buna karşılık 165 hastaya OGTT yapılması gerektiği hastaların %50,7'sine OGTT yapılma ihtiyacı kalmadığı belirtilmiştir. Boudreau ve arkadaşlarının (123) 2004 – 2015 yılları arasında değerlendirdikleri 207 KF hastası ile yaptıkları çalışmalarında her HbA1c yüzdesinin kesim değeri için duyarlılık ve seçicilik hesaplanmış, HbA1c yüzdesi 5,8'den büyük iken

duyarlılığın %68,2 seçiciliğin %60,5 olacağı belirtilmiştir. Bu değerler kıstas alındığında OGTT ile KFBD tanısı konacak hastaların %31,8'ine tanı konamayacağı, bu yanlış negatif oranın KFBD'nin morbidite ve mortalite üzerine etkileri göz önüne alındığında kabul edilemez derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda HbA1c yüzdesinin NGT ve AGT olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüş ($p<0,001$), OGTT 120. dakika plazma glukozu ile HbA1c yüzdesi arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. HbA1c yüzdesinin AGT'ni öngörmede tanısal değeri EAA:0,716 (%95GA 0,57 – 0,86, $p=0,003$) saptanmış, tanı performansı orta derecede bulunmuştur. Tanı performansı ölçüleri değerlendirildiğinde HbA1c yüzdesi kesim noktası $>5,7$ olarak belirlenmiştir. Bu değer için duyarlılık %75 (%95GA 50,9 – 91,3), seçicilik %63,5 (%95GA 51,5 – 74,4) saptanmıştır. HbA1c yüzdesi $>5,7$ tanı ölçütü olarak kullanıldığında 20 KFBD hastasının 4'üne (%20) tanı konamamaktadır. KFBD'nin pulmoner fonksiyonlar, nutrisyonel durum ve mortalite üzerine etkileri göz önüne alındığında HbA1c yüzdesinin yanlış negatiflik oranının klinik olarak yüksek olduğu değerlendirilmiştir. Düşük HbA1c yüzdeleri AGT'yi dışlayamamaktadır. Bu nedenle hastalara duyarlılığı seçiciliği daha yüksek, tüm KF hastalarında tarama için yaygın kullanılabilir kolay uygulanabilir maliyet etkin bir yöntem saptanana dek KFBD'nin taramasında OGTT'nin kullanılması önerilmelidir.

ABD ulusal verisini temsil eden CFF 2017 yılı raporunda KF takip eden merkezlerin diyabet tanısı olmayan hastaları OGTT ile tarama ortancası tüm hastaların 18 yaş altı hastalar için %61,7'si, 18 yaş üzeri hastalar için %29,1'i olarak saptanmıştır (52). Boudreau ve arkadaşlarının (82) takip ettikleri erişkin KF hastaların bir yıllık süreçte %47,2'sinin OGTT randevusuna geldiği tespit edilmiş, bu durumun nedenleri olarak test öncesi sekiz saatlik açlık istenmesi, hastaların hali hazırda var olan tanı ve tedavi süreçlerinin yükü ve KFBD tanısı sonrası başlanacak olan insülin tedavisinden kaçınılması düşünülmüştür. Abdulhamid ve arkadaşlarının (124) yaptıkları bir çalışmada, merkezlerinde yıllık OGTT taramasına uyumun %21 olduğu, OGTT izleme veritabanı kurulması, hastalara bilgilendirici mektupların gönderilmesi, OGTT randevusu verilmesi ve randevusuna gelmeyenlere tekrar randevu verilmesi ile uyumun %72'ye yükseldiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise çalışmamıza dahil edilebilecek

hastaların kendisine ve ebeveynine çalışma öncesi OGTT yapılmasının gerekçesi ve yöntemi hakkında bilgi verildi. Çalışmaya hem hasta hem ebeveyninin onamı alındıktan sonra dahil edildi. Çalışmaya katılabilecek hastalardan altısının (%4,8) ailesi çalışmaya katılmayı reddetti. Çalışmaya katılım oranı %95,2 ile çalışmamızda yüksekti. KFBD taramasının etkin bir şekilde yönetimi için bu işe adanmış sağlık çalışanları ile birlikte sürdürülebilir bir stratejinin belirlenmesi önemlidir. KFBD tedavisinin yönetiminde pediatrik göğüs ve endokrinoloji doktorları, diyabet eğitim hemşiresi, diyetisyen ve psikoloğun içerisinde yer aldığı diyabet ekibinin takım çalışması gereklidir.

Bobadilla ve arkadaşları (12) tarafından KFTR mutasyonlarının dünya çapında incelendiği bir çalışmada kuzey, kuzeybatı, kuzeydoğu Avrupa ülkelerinde KFTR mutasyonlarının homojen olduğu söylenmiş en sık on mutasyonun tüm mutasyonların %78,9'unu kapsadığı ve bu ülkelerde F508del mutasyonunun yüksek prevalansının olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada ülkemizdeki mutasyonların çeşitlilik gösterdiği bu durumun ülkenin konumunun Avrupa ile Ortadoğu ve Afrika arasında tarihsel bir geçit görevi görmesinden dolayı olduğu düşünülmüştür ve ülkemizde en sık görülen mutasyonun %24,5 ile F508del olduğu bildirilmiş, G542X ve N1303K mutasyonlarının Akdeniz bölgesinde %1'den daha sık olduğu söylenmiştir. Türkiye ulusal verilerini temsil eden UKKS 2017 yılı raporunda hastaların %8,8'inin F508del homozigot, %12,91'inin F508del heterozigot olduğu, F508del alel frekansının %28,09 olduğu, F508del sonrasında en sık mutasyonların N1303K ve G542X olduğu alel frekanslarının sırasıyla %4,96 ve %4,56 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların KFTR mutasyonu açısından değerlendirmesinde 12 hastanın (%12,8) F508del homozigot olduğu, 20 hastanın (%21,3) F508del heterozigot olduğu görülmüştür. F508del alel frekansı %25 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda Akdeniz havzasında sık görüldüğü belirtilen G542X ve N1303K mutasyonlarının alel frekansları da sırasıyla %4,5 ve %2,3 saptanmış olup bulgular literatür bilgisi ile uyumludur. ABD ulusal verisini temsil eden CFF 2017 yılı raporunda hastaların %45,3'ünde F508del homozigot, %40,9'unda heterozigot olduğu bildirilmiştir. Batı ülkelerine göre ülkemizde F508del alel sıklığı daha azdır (52).

Çalışmamıza akut pulmoner alevlenme geçirmekte olan ve ABPA nedeniyle sistemik steroid kullanan hastaların dahil edilmemesi, yüksek katılım

oranının olması, pediatrik yaş grubunda olan ve rehberlerin önerdiği yaştaki hastaların bazal sağlık durumundayken değerlendirilmesi, hastaların glukoz toleransına göre öyküsü, antropometrik ölçümleri, klinik, mikrobiyolojik ve SFT açısından detaylı şekilde karşılaştırılması, HbA1c yüzdesinin tanısal güvenilirliği ve geçerliliğinin değerlendirilmesi çalışmanın güçlü yanları olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, longitudinal izlemin olmaması nedeniyle neden sonuç ilişkisinin tam olarak teknik açıdan değerlendirilememesi, AGT saptanan hastalara diyet ve/veya insülin tedavisi verilmesi sonrası pulmoner fonksiyonlar ve nutrisyonel durumunun değerlendirilmesinin yapılamaması, 2 saatlik standart OGTT dışında ara zamanlarda (30-60-90. dakikalarda) daha çok plazma insülin ve glukoz bakılarak insülin salınım paterni ile ilgili daha detaylı veriye sahip olunmaması, hasta sayısının azlığı nedeniyle BGT ve KFBD hastalarının AGT şeklinde tek grupta değerlendirilmesi çalışmamızın kısıtlılıkları olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda ara zamanlarda plazma insülini ve glukozu bakılması durumunda hastaya daha fazla sayıda invaziv işlem yapılacağından hasta uyumu zorlaşabileceği ya da çalışmaya katılım oranı azalabileceği öngörüldüğünden güncel kılavuz önerisine uygun şekilde standart OGTT uygulanmıştır.

6.SONUÇLAR

1. OGTT sonuçları değerlendirildiğinde hastaların 74'ünde (%78,7) NGT, 20'sinde (%21,3) AGT (16'sında (%17) BGT ve 4'ünde (%4,3) KFBD) saptandı.
2. NGT olan hastaların 34'ünde (45,9) soygeçmişinde anne baba arasında akrabalık mevcutken AGT olan hastaların 11'inde (%55) anne baba arasında akrabalık saptandı, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,47$).
3. NGT olan hastaların 25'inde (%33,8), AGT olan hastaların 14'ünde (%70) ailede diyabet öyküsü saptandı, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Ailede diyabet öyküsü olanların olmayanlara göre AGT riskinin 3,348 kat fazla (%95 GA 1,464 – 7,657, $p=0,004$) olduğu saptandı.
4. NGT olan hastaların son bir yılda akut pulmoner alevlenme düşünülerek verilen toplam antibiyotik sayı ortancası (çeyrekler arası aralık) 2 (2,5) iken AGT olan hastalarda 3 (3,5) idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Son bir yılda geçirilen akut pulmoner alevlenme sayısında bir birim artışın AGT riskini 1,349 kat arttırdığı (%95 GA1,039 – 1,753 $p=0,025$) saptandı.
5. Son bir yılda akut pulmoner alevlenme nedeniyle alınan oral antibiyotik sayı ortancası (çeyrekler arası aralık) NGT olan grupta 2 (2,5) iken AGT olan grupta 2 (3,75) idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,025$).
6. Vücut ağırlığı, boy ve VKİ z skor ortalamaları (\pm standart sapma) NGT olan hastalarda sırasıyla -0,69 ($\pm 1,36$), -0,62 ($\pm 1,13$), -0,50 ($\pm 1,18$), AGT olan hastalarda sırasıyla -1,38 ($\pm 1,58$), -1,03 ($\pm 0,82$), -1,14 ($\pm 1,67$) idi. Her üç parametre açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,056$, $p=0,136$ $p=0,056$).
7. NGT olan hastaların 19'u (%25,7) prepubertal, 55'i (%74,3) pubertal iken AGT olan hastaların 4'ü (%20) prepubertal 16'sı (%80) pubertal idi. Pubertal gelişim açısından NGT ve AGT grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,77$).

8. FEV1 yüzdesi açısından bakıldığında NGT olan hastaların ortalaması (\pm standart sapma) 88,8 (\pm 24,4) iken AGT olan hastaların ortalaması 74,1 (\pm 26,3) idi, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,021$). FEV1 yüzdesinde bir birim azalışın AGT riskini 1,145 kat (%95 GA 1,03 – 1,272 $p=0,011$) arttırdığı saptandı.
9. Karaciğer hastalığı NGT olan hastaların 21'inde (%30) mevcut iken AGT olan hastaların 11'inde (%57,9) mevcut idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,025$). Karaciğer hastalığı olanların olmayanlara göre AGT riskinin 4,715 kat fazla (%95 GA 1,184 – 18,781 $p=0,028$) olduğu saptandı.
10. Çalışmamız kesitsel olması nedeniyle neden sonuç ilişkisini değerlendiremese de NGT ve AGT olan hastaların karşılaştırmasında AGT olan hastaların ailesinde diyabet öyküsünün daha sık olduğu, son bir yılda geçirdikleri akut pulmoner alevlenme sayısının daha yüksek olduğu, FEV1 yüzdesinin daha düşük olduğu ve karaciğer hastalığının görülme sıklığının daha yüksek olduğu hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde saptandı. Literatürde risk faktörü olarak belirtilen ileri hasta yaşı, kız cinsiyet, F508del mutasyonu bulunması, kronik kolonizasyonun olması ise çalışmamızda NGT ve AGT olan hastalar arasında istatistiksel olarak farklı saptanmadı.
11. 0. ve 120. dakika plazma glukoz ortancası (çeyrekler arası aralık) sırasıyla NGT olan hastalarda 82 mg/dl (8,5) ve 105 mg/dl (37,5) iken AGT olan hastalarda 91 mg/dl (14,75) ve 160,5 mg/dl (38) bulundu. 0. ve 120. dakika plazma glukozu açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$). 0. dakika plazma glukozu ile HbA1c arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($r=0,307$, $p=0,003$). 120. dakika plazma glukozu ile HbA1c arasında pozitif yönde orta bir korelasyon saptandı ($r=0,407$, $p<0,001$).
12. 0. dakika plazma insülin ortancası (çeyrekler arası aralık) sırasıyla NGT olan hastalarda 4,97 (3,90), AGT olan hastalarda 5,89 (3,44) bulundu, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,262$). 120. dakika plazma insülin ortancası (çeyrekler arası aralık) sırasıyla NGT olan

- hastalarda 30,82 (31,12), AGT olan hastalarda 51,26 (51,82) bulundu, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,049$).
13. HOMA-IR ortancası NGT olan hastalarda (çeyrekler arası aralık) 0,997 (0,76), AGT olan hastalarda 1,324 (0,75) bulundu, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,14$).
 14. NGT olan hastaların HbA1c ortalaması (\pm standart sapma) %5,58($\pm 0,38$), AGT olan hastaların %5,94 ($\pm 0,49$) idi, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,001$).
 15. Çalışmaya alınan hastaların öyküsünde yakınma olarak poliüri polidipsi gibi diyabette sık görülen semptomlar bulunmamaktaydı, son bir yıldaki boy uzaması ve kilo alımı da NGT ve AGT hastalar arasında istatistiksel fark göstermemekteydi, iki hastada puberte gecikmesi mevcut olup ve biri NGT biri AGT olarak değerlendirilmiş idi. KFBD'nin erken evrelerde bulgularının silik olması, hastalığa ait gelişebilecek bulguların özgül olmaması ve hastalığın klinik olarak sessiz bir gidişata sahip olması nedeniyle KF hastalarında yıllık olarak OGTT ile glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi önerilir.
 16. HbA1c yüzdesinin AGT'nı öngörmede tanısal değeri EAA:0,716, (%95GA 0,57-0,86, $p=0,003$) olarak elde edildi. Bu değer AGT sınıflama performansının orta seviyede olduğu saptandı.
 17. HbA1c'nin AGT'ni saptaması açısından geçerlilik ve güvenilirliği değerlendirildiğinde, HbA1c yüzdesi $> 5,7$ için duyarlılık %75 (%95GA 50,9 - 91,3), seçicilik %63,5 (%95 GA 51,5 - 74,4), pozitif kestirim değeri %35,7 (%95GA 21,6 - 52,0), negatif kestirim değeri %90,4 (%95GA 79,0 - 96,8) pozitif olabilirlik oranı 2,06 ve negatif olabilirlik oranı 0,39 olduğu saptandı.
 18. HbA1c yüzdesi $>5,7$ tanı ölçütü olarak kullanıldığında 20 KFBD hastasının 4'üne (%20) tanı konamadığı saptandı. KFBD'nin pulmoner fonksiyonlar, nutrisyonel durum ve mortalite üzerine etkileri göz önüne alındığında HbA1c yüzdesinin yanlış negatiflik oranı klinik olarak yüksek olduğu saptandı. Düşük HbA1c yüzdeleri AGT'yi dışlayamadığından hastalara duyarlılığı seçiciliği daha yüksek, tüm KF hastalarında tarama için yaygın kullanılabilir kolay uygulanabilir maliyet etkin bir yöntem

saptanana dek KFBD'nin taramasında OGTT'nin kullanılması önerilmelidir.

19. Çalışmaya alınan ve mutasyon analizi yapılan tüm hastaların KF mutasyonu alel frekanslarına bakıldığında en sık saptanan mutasyonun F508del olduğu ve 44 alelde saptandığı görüldü. F508del alel frekansı %25 olarak saptandı.
20. Çalışmaya katılım oranı %95,2 ile çalışmamızda yüksek idi.
21. Güncel rehberlerin doğrultusunda KFBD taraması için 10 yaş ve üzeri KF hastalarına yıllık rutin OGTT yapılması önerilir, HbA1c yüzdesine tek başına bakılması yeterli değildir.

6.KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı Ve Tedavi Rehberi. Deniz Doğru Ersöz (editör) Türk Toraks Dergisi. 2011;12(2):1-140.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med 2005;352(19):1992-2001.
3. Lowe CU, May CD, Reed SC. Fibrosis of the pancreas in infants and children; a statistical study of clinical and hereditary features. Am J Dis Child 1949;78(3):349-74.
4. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989;245(4922):1073-80.
5. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989;245(4922):1066-73.
6. Egan ME, Green DM, Voynow JA, Kliegman (editor). Cystic Fibrosis. Nelson Textbook of Pediatrics. Edition 20. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016;2098-113
7. Romeo G, Devoto M, Galiotta LJ. Why is the cystic fibrosis gene so frequent? Hum Genet 1989;84(1):1-5.
8. Cystic Fibrosis Mutation Database, <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>, Accessed March 14, 2019.
9. Egan ME. Genetics of Cystic Fibrosis: Clinical Implications. Clin Chest Med 2016;37(1):9-16.
10. CFTR Mutation Classes, <https://www.cff.org/What-is-CF/Genetics/Know-Your-CFTR-Mutations-Infographic.pdf>, Accessed March 14, 2019.
11. Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. Genet Med 2008;10(12):851-68.
12. Bobadilla JL, Macek M, Jr., Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. Hum Mutat 2002;19(6):575-606.
13. Onay T, Zielenski J, Topaloglu O, Gokgoz N, Kayserili H, Apak MY, et al. Cystic fibrosis mutations and associated haplotypes in Turkish cystic fibrosis patients. Human Biology 2001;73(2):191-203.
14. Yilmaz E, Erdem H, Ozguc M, Coskun T, Ozcelik U, Gocmen A, et al. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. Human Heredity 1995;45(3):175-7.
15. Gadsby DC, Vergani P, Csanady L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. Nature 2006;440(7083):477-83.

16. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(8):918-51.
17. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54(11):1359-71.
18. Madacsy T, Pallagi P, Maleth J. Cystic Fibrosis of the Pancreas: The Role of CFTR Channel in the Regulation of Intracellular Ca(2+) Signaling and Mitochondrial Function in the Exocrine Pancreas. *Front Physiol* 2018;9:1585.
19. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16 Suppl 2:S70-S8.
20. Feranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis* 2001;21(4):471-88.
21. Parisi GF, Di Dio G, Franzonello C, et al. Liver disease in cystic fibrosis: an update. *Hepat Mon* 2013;13(8):e11215.
22. De Lisle RC, Borowitz D. The cystic fibrosis intestine. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3(9):a009753.
23. Abraham JM, Taylor CJ. Cystic Fibrosis & disorders of the large intestine: DIOS, constipation, and colorectal cancer. *J Cyst Fibros* 2017;16 Suppl 2:S40-S9.
24. Marcorelles P, Gillet D, Friocourt G, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression in the male excretory duct system during development. *Hum Pathol* 2012;43(3):390-7.
25. de Souza DAS, Faucz FR, Pereira-Ferrari L, Sotomaior VS, Raskin S. Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: reproductive implications and genetic counseling. *Andrology* 2018;6(1):127-35.
26. Plyler ZE, Birket SE, Schultz BD, et al. Non-obstructive vas deferens and epididymis loss in cystic fibrosis rats. *Mech Dev* 2019;155:15-26.
27. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci* 2017;74(1):93-115.
28. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361(9358):681-9.
29. de Becdelievre A, Costa C, Jouannic JM, et al. Comprehensive description of CFTR genotypes and ultrasound patterns in 694 cases of fetal bowel anomalies: a revised strategy. *Hum Genet* 2011;129(4):387-96.
30. Basu D, Thornton JG. Abdominal dystocia in a case of undetected intrauterine meconium peritonitis due to cystic fibrosis. *Congenit Anom* 2007;47(2):72-3.
31. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16 Suppl 2:S32-S9.

32. Leeuwen L, Magoffin AK, Fitzgerald DA, Cipolli M, Gaskin KJ. Cholestasis and meconium ileus in infants with cystic fibrosis and their clinical outcomes. *Arch Dis Child* 2014;99(5):443-7.
33. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001;32(5):356-66.
34. Dahabreh MM, Najada AS. Pseudo-bartter syndrome, pattern and correlation with other cystic fibrosis features. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(2):292-6.
35. El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, Quintero D, Goday PS. Rectal prolapse and cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(1):110-2.
36. Hamilos DL. Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;4(4):605-12.
37. London NR, Jr., Reh DD. Differential Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Adv Otorhinolaryngol* 2016;79:1-12.
38. Safi C, Zheng Z, Dimango E, Keating C, Gudis DA. Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis: Diagnosis and Medical Management. *Med Sci* 2019;7(2).
39. Canny JD, Brookes A, Bowley DB. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. *Br J Hosp Med* 2017;78(1):38-43.
40. Kobelska-Dubiel N, Klineciewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol* 2014;9(3):136-41.
41. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12(9):853-62.
42. Hurt K, Simmonds NJ. Cystic fibrosis: management of haemoptysis. *Paediatr Respir Rev* 2012;13(4):200-5.
43. Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, J et al. An Interventionalist's Guide to Hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiographics* 2018;38(2):624-41.
44. Kioumis IP, Zarogoulidis K, Huang H, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *J Thorac Dis* 2014;6(Suppl 4):S480-7.
45. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med* 2017;12(2):74-82.
46. Emiralioglu N, Dogru D, Tugcu GD, et al. Omalizumab Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis. *Ann Pharmacother* 2016;50(3):188-93.
47. Salvatore D, Buzzetti R, Mastella G. Update of literature from cystic fibrosis registries 2012-2015. Part 6: Epidemiology, nutrition and complications. *Pediatr Pulmonol* 2017;52(3):390-8.

48. Blackman SM, Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am* 2016;63(4):699-708.
49. Nick JA, Nichols DP. Diagnosis of Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* 2016;37(1):47-57.
50. Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16 Suppl 2:S79-S86.
51. Hasan A, Moscoso DI, Kastrinos F. The Role of Genetics in Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018;28(4):587-603.
52. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2017 Annual Data Report. Maryland. 2018.
53. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2017 Annual Report, 2018. Accessed March 18, 2019. https://www.cysticfibrosis.ca/de/action/download?downloads=14&file=dl_english-annualreport-web_2.pdf.
54. Allen HF, Gay EC, Klingensmith GJ, Hamman RF. Identification and treatment of cystic fibrosis-related diabetes. A survey of current medical practice in the U.S. *Diabetes Care* 1998;21(6):943-8.
55. Riggs AC, Seaquist ER, Moran A. Guidelines for the diagnosis and therapy of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5(6):378-82.
56. Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009;32(9):1626-31.
57. Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği. Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2017 Yılı Verileri. Ankara. 2018.
58. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005;146(5):681-7.
59. Frost F, Nazareth D, Shaw M, Walshaw MJ. Cystic fibrosis related diabetes is not independently associated with increased *Stenotrophomonas maltophilia* infection: Longitudinal data from the UK CF Registry. *J Cyst Fibros* 2019;18(2):294-298.
60. Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros* 2014;13(1):80-5.
61. Riddle MC (editor) Classification and Diagnosis of Diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S13–S28.
62. Moran A, Pillay K, Becker D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl 27:64-74.
63. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2013;12(4):318-31.

64. Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight* 2018;3(8).
65. Edlund A, Pedersen MG, Lindqvist A, et al. CFTR is involved in the regulation of glucagon secretion in human and rodent alpha cells. *Sci Rep* 2017;7(1):90.
66. Moran A, Diem P, Klein DJ, et al. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991;118(5):715-23.
67. Konrad K, Kapellen T, Lilienthal E, et al. Does beta-Cell Autoimmunity Play a Role in Cystic Fibrosis-Related Diabetes? Analysis Based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *Diabetes Care* 2016;39(8):1338-44.
68. Langg S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev* 2001;2(3):253-9.
69. Wooldridge JL, Szczesniak RD, Fenchel MC, Elder DA. Insulin secretion abnormalities in exocrine pancreatic sufficient cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2015;14(6):792-7.
70. Yoon JC. Evolving Mechanistic Views and Emerging Therapeutic Strategies for Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Endocr Soc* 2017;1(11):1386-400.
71. Perano SJ, Couper JJ, Horowitz M, et al. Pancreatic enzyme supplementation improves the incretin hormone response and attenuates postprandial glycemia in adolescents with cystic fibrosis: a randomized crossover trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism. J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):2486-93.
72. Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):1267-72.
73. Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes* 2013;62(10):3627-35.
74. Brennan AL, Beynon J. Clinical updates in cystic fibrosis-related diabetes. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36(2):236-50.
75. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, et al. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30(8):815-21.
76. Kim RJ. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Children: An Update. *Pediatr Ann* 2016;45(9):e321-6.
77. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):891-5.

78. Lavie M, Fisher D, Vilozni D, et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110(3):276-84.
79. Mainbourg S, Philit F, Touzet S, et al. Cystic fibrosis-related diabetes before lung transplantation is associated with lower survival but does not affect long-term renal function. *Pediatr Pulmonol* 2019.
80. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes* 2010;11(7):487-92.
81. Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson ME. Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes: a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax* 1999;54(1):40-3.
82. Boudreau V, Reynaud Q, Dubois CL, et al. Screening for Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Matching Pathophysiology and Addressing Current Challenges. *Can J Diabetes* 2016;40(5):466-70.
83. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, et al. Relationship between glycosylated haemoglobin and mean plasma glucose concentration in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006;5(1):27-31.
84. Godbout A, Hammana I, Potvin S, et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab J* 2008;34(6 Pt 1):568-73.
85. Moheet A, Moran A. CF-related diabetes: Containing the metabolic miscreant of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2017;52(S48):S37-S43.
86. Gilmour JA, Sykes J, Etchells E, Tullis E. Cystic Fibrosis-Related Diabetes Screening in Adults: A Gap Analysis and Evaluation of Accuracy of Glycated Hemoglobin Levels. *Can J Diabetes* 2019;43(1):13-8.
87. Clemente Leon M, Bilbao Gasso L, Moreno-Galdo A, et al. Oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring to assess diabetes development in cystic fibrosis patients. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65(1):45-51.
88. Frost F, Dyce P, Nazareth D, et al. Continuous glucose monitoring guided insulin therapy is associated with improved clinical outcomes in cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2018;17(6):798-803.
89. Inman TB, Proudfoot JA, Lim M, Demeterco-Berggren C. Continuous glucose monitoring in a cystic fibrosis patient to predict pulmonary exacerbation? *J Cyst Fibros* 2017;16(5):628-30.
90. Taylor-Cousar JL, Janssen JS, Wilson A, et al. Glucose >200 mg/dl during Continuous Glucose Monitoring Identifies Adult Patients at Risk for Development of Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Diabetes Res* 2016;2016:1527932.
91. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis

- Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33(12):2697-708.
92. Cano Megías M GAO, Guisado Vasco P, Lamas Ferreiro A, Máiz Carro L. Insulin resistance, β -cell dysfunction and differences in curves of plasma glucose and insulin in the intermediate points of the standard glucose tolerance test in adults with cystic fibrosis. *Endocrinol Nutr* 2015;62(2):91-9.
 93. Coriati A, Ziai S, Azar M, et al. Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance (INDET). *J Cyst Fibros* 2016;15(1):127-32.
 94. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, et al. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2011;34(2):292-5.
 95. Bridges N, Rowe R, Holt RIG. Unique challenges of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 2018;35,1181–88.
 96. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, et al. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002;87(5):430-1.
 97. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994;83(8):849-53.
 98. Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care* 2009;32(10):1783-8.
 99. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02496780>, Accessed March 21, 2019.
 100. Jones GC, Sainsbury CA. A Practical Approach to Glucose Abnormalities in Cystic Fibrosis. *Diabetes Ther* 2016;7(4):611-20.
 101. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD004730.
 102. Geyer MC, Sullivan T, Tai A, et al. Exenatide corrects postprandial hyperglycaemia in young people with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance: A randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(3):700-4.
 103. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(2):114-21.
 104. www.fda.gov, Accessed March 17, 2019.
 105. Kelly A, De Leon DD, Sheikh S, et al. Islet Hormone and Incretin Secretion in Cystic Fibrosis after Four Months of Ivacaftor Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(3):342-51.

106. CDC Growth Charts, <https://www.cdc.gov/growthcharts/zscore.htm>, Accessed April 01, 2019.
107. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13-23.
108. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
109. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487-95.
110. Haliloglu B, Gokdemir Y, Atay Z, et al. Hypoglycemia is common in children with cystic fibrosis and seen predominantly in females. *Pediatr Diabetes* 2017;18(7):607-13.
111. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142(2):128-32.
112. Battezzati A, Bedogni G, Zazzeron L, et al. Age- and Sex-Dependent Distribution of OGTT-Related Variables in a Population of Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):2963-71.
113. Banavath LN, Kumar R, Dayal D, et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis: a developing country's perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31(10):1139-46.
114. Zoni AC, Dominguez-Berjon MF, Esteban-Vasallo MD, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes in Madrid (Spain) and frequency of hospitalization. *Eur J Intern Med* 2017;42:e14-e5.
115. Noronha RM, Damaceno N, Muramatu LH, et al. Importance of screening with oral glucose tolerance test for early diagnosis of cystic fibrosis-related diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2014;15(4):309-12.
116. Welsh L, Robertson CF, Ranganathan SC. Increased rate of lung function decline in Australian adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(9):873-7.
117. Stylemans D, Verbanck S, Vincken S, et al. Pulmonary function patterns and their association with genotype and phenotype in adult cystic fibrosis patients. *Acta Clin Belg* 2018:1-7.
118. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care* 2010;33(2):221-6.
119. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, et al. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest* 2006;29(3):RC1-4.
120. Iwanicki C, Logomarsino JV. Impaired glucose tolerance, body mass index and respiratory function in patients with cystic fibrosis: A systematic review. *Clin Respir J* 2019; 00: 1– 14.
121. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, et al. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995;311(7006):655-9.

122. Burgess JC, Bridges N, Banya W, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2016;15(2):251-7.
123. Boudreau V, Coriati A, Desjardins K, Rabasa-Lhoret R. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2016;15(2):258-60.
124. Abdulhamid I, Guglani L, Bouren J, Moltz KC. Improving screening for diabetes in cystic fibrosis. *Int J Health Care Qual Assur* 2015;28(5):441-51.