

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANORMAL GLUKOZ TOLERANSI OLAN VE OLMAYAN
KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA SOLUNUM
FONKSİYONLARI, FONKSİYONEL KAPASİTE, KAS
KUVVETİ, FİZİKSEL AKTİVİTE, FİZİKSEL UYGUNLUK VE
GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Fzt. Elif KOCAAĞA

**Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2020

ÖZET

Kocaağa, Elif., Anormal Glukoz Toleransı Olan ve Olmayan Kistik Fibrozisli Hastalarda Solunum Fonksiyonları, Fonksiyonel Kapasite, Kas Kuvveti, Fiziksel Aktivite, Fiziksel Uygunluk ve Günlük Yaşam Aktivitelerinin Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2020. Kistik fibrozis (KF)'li çocuklarda anormal glukoz toleransı (AGT), solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesini olumsuz yönde etkiler. Literatürde KF'de AGT ile kas kuvveti, fiziksel aktivite, fiziksel uygunluk ve günlük yaşam aktiviteleri (GYA)'nin nasıl etkilendiğine dair bilgi bulunmamaktadır. Çalışmanın amacı, AGT olan ve olmayan (NGT) KF'de solunum fonksiyonları, solunum ve periferal kas kuvveti, fonksiyonel kapasite, fiziksel aktivite, fiziksel uygunluk ve GYA düzeyini karşılaştırmaktır. Solunum fonksiyonları kaydedildi. Solunum kas kuvveti taşınabilir ağız basınç ölçüm cihazı ile ölçüldü. Quadriceps femoris kas kuvveti ve el kavrama kuvveti değerlendirildi. Altı dakika yürüme testi (6DYT) ve artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) yapıldı. Bouchard Fiziksel Aktivite Anketi ve Münih fiziksel uygunluk testi uygulandı. GYA, Glitre GYA testi ile belirlendi. AGT ve NGT olan grupların solunum fonksiyonları, solunum kas kuvveti, fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk düzeyi, Glitre GYA testi süresi ve AHMYT mesafesi birbirinebenzerdi ($p>0,05$). AGT olan grupta quadriceps kas kuvveti, el kavrama kuvveti, 6DYT mesafesi ve aerobic güç anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). İstirahat ve egzersiz kalp hızı, dispne ve yorgunluk algısı AGT grupta, NGT gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). AGT olan KF'de egzersiz kapasitesi, periferal kas kuvveti ve anaerobik güç olumsuz yönde etkilenmektedir. AGT olan KF'de egzersiz eğitiminin etkileri ileri çalışmalarda araştırılmalıdır.

Anahtar Kelime: kistik fibrozis, glukoz, egzersiz, kas kuvveti, fiziksel uygunluk.

ABSTRACT

Kocaaga, Elif, A Comparison of Pulmonary Function, Functional Capacity, Muscle Strength, Physical Activity, Physical Fitness and Activities of Daily Living in Cystic Fibrosis Patients with and without Abnormal Glucose Tolerance, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Cardiopulmonary Rehabilitation Program, Master Thesis, Ankara, 2020. Pulmonary function and exercise capacity were affected negatively from abnormal glucose tolerance (AGT) in children with cystic fibrosis (CF). However, there is a lack of information about how AGT affects muscle strength, physical activity, physical fitness, and activities of daily living (ADL) in CF. The study aimed to compare lung function, respiratory and peripheral muscle strength, functional capacity, physical activity, physical fitness, and ADL in CF patients with (AGT) and without (NGT) AGT. Lung function was recorded. Respiratory muscle strength was measured using a portable using a mouth pressure device. Quadriceps femoris muscle strength and handgrip strength were evaluated. Six-minute walk test (6MWT) and incremental shuttle walk test (ISWT) were performed. Bouchard Physical Activity Record and the Munich physical were applied. The ADL was determined using the Glittre ADL test. Lung function, respiratory muscle strength, physical activity, and physical fitness Glittre ADL test duration and ISWT distance were similar between the AGT and NGT groups ($p>0.05$). Quadriceps muscle strength, handgrip strength, anaerobic power, 6MWT distance were significantly lower in AGT than NGT ($p<0.05$). Resting and exercise heart rate, dyspnea, and perception of fatigue were significantly higher in the AGT group than those of the NGT group ($p<0.05$). In CF with AGT, compared to NGT, exercise capacity, peripheral muscle strength, and anaerobic power are affected negatively. Further study is needed to investigate the effects of exercise training in CF with AGT.

Keywords: cystic fibrosis, glucose, exercise, muscle strength, physical fitness.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kistik Fibrozis	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Tanım	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Patofizyoloji	4
2.1.5. Etiyoloji	5
2.1.6. Tanı	5
2.1.7. Klinik Bulgular	5
2.1.8. Prognoz	10
2.1.9. Tedavi	11
2.2. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet	15
2.2.1. Tarihçe	15
2.2.2. Tanım	16
2.2.3. Epidemiyoloji	16
2.2.4. Patofizyoloji	16
2.2.5. Etiyoloji	17
2.2.6. Tanı	17
2.2.7. Klinik Bulgular	18

2.2.8. Prognoz	19
2.2.9. Tedavi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Bireyler	22
3.2. Yöntem	23
3.2.1. Fizik Muayene	23
3.2.2. Semptomların Değerlendirilmesi	23
3.2.3. Fonksiyonel Kapasitenin Değerlendirilmesi	24
3.2.4. Solunum Fonksiyon Testi	27
3.2.5. Solunum Kas Kuvveti Testi	28
3.2.6. Münih Fiziksel Uygunluk Testi	29
3.2.7. Glittre Günlük Yaşam Aktivitesi Testi	33
3.2.8. Periferik Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi	34
3.2.9. Fiziksel Aktivite Değerlendirilmesi	36
3.2.10. Anaerobik Gücün Değerlendirilmesi	37
3.3. Çalışma Basamakları	37
3.4. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	88
7. KAYNAKLAR	90
8. EKLER	
EK-1 Etik Kurul Onayı	
EK-2 Aydınlatılmış Onamlar	
EK-3 Orjinallik Raporu	
EK-4 Dijital Makbuz	
EK-5 Bildiri Sunumu	
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	:Yüzde
\bar{X}	:Ortalama
6DYT	:6 Dakika Yürüme Testi
ABPA	:Alerjik Bronkopulmoner Aspergillus
AHMYT	:Artan Hızda Mekik Yürüme Testi
AGT	:Anormal Glukoz Toleransı
AGT-KF	:Anormal Glukoz Toleransı Olan Kistik Fibrozis
AKG	:Oral Glukoz Tolerans Testi Başlangıç Kan Glukoz Değeri
ATS	:Amerikan Toraks Derneği
BMO	:Bazal Metabolik Oran
cm	:Santimetre
ÇAA	:Çeyrekler Arası Açıklık
dk	:Dakika
DKB	:Diastolik Kan Basıncı
DI	:Desilitre
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
DXA	:Kemik Dansitometre
ERS	:Avrupa Solunum Derneği
EKK	:El Kavrama Kuvveti
FAD	:Fiziksel Aktivite Düzeyi
FEF_{%25-75}	:Zorlu Ekspiratuar Volümün % 25 ve % 75 Akım Hızı Değeri
FEV₁	:Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm

FEV₁/FVC	:Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volümün, Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
FVC	:Zorlu Vital Kapasite
GY	:Genel Yorgunluk
GYA	:Günlük Yaşam Aktivitesi
HbA1c	:Hemoglobin A1c
kg/m²	:Vücut Ağırlığı/Boy ²
KPET	:Kardiopulmoner Egzersiz Testi
KB	:Kan Basıncı
KF	:Kistik Fibrozis
KFİD	:Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet
KFTR	:Kistik Fibrozis Transmembran İletken Regülatör
KH	:Kalp Hızı
Kg	:Kilogram
KOAH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
m	:Metre
MEP	:Maksimum Ekspiratuar Basınç
mEq	:Miliequivalent
MFUT	:Münih Fiziksel Uygunluk Testi
mg	:Miligram
MİP	:Maksimum İnspiratuar Basınç
mRNA	:Mikro Ribonükleik Asit
L	:Litre
N	:Newton

NGT	:Normal Glukoz Tolerans
NGT-KF	:Normal Glukoz Toleransı Olan Kistik Fibrozis
OGTT	:Oral Glukoz Tolerans Testi
PEF	:Tepe Akım Hızı
PEP	:Pozitif Ekspiratuar Basınç
SFT	:Solunum Fonksiyon Testi
SKB	:Sistolik Kan Basıncı
sn	:Saniye
SpO₂	:Oksijen Saturasyonu
SS	:Standart Sapma
T1DM	:Tip 1 Diyabet
QKK	:Quadriceps Femoris Kas Kuvveti
QY	:Quadriceps Femoris Yorgunluk
VKİ	:Vücut Kütle İndeksi
VO₂	:Oksijen Tüketimi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
3.1. 6 dakika yürüme testinin uygulanması	24
3.2. A: Kan basıncının ölçülmesi, B: Saturasyonun ölçülmesi, C: Kalp hızı monitörü ile kalp hızının ölçülmesi	25
3.3. Artan hızda mekik yürüme testi şeması	26
3.4. Artan hızda mekik yürüme testinin değerlendirilmesi	26
3.5. A: Taşınabilir spirometre, B: Solunum fonksiyonların değerlendirilmesi	28
3.6. A: Taşınabilir ağız basınç ölçüm cihazı, B: Solunum kas kuvvetinin değerlendirilmesi	29
3.7. Münih Fiziksel Uygunluk Testinin uygulanması A: Vertikal sıçrama testi, B: Top sektirme testi, C: Öne eğilme testi, D: Basamak çıkma testi, E: Hedef tutturma testi, F: Asılma testi	32
3.8. Glitre GYA testinin uygulanması A: Oturduğu yerden kalkma, B: Basamaktan hızlıca çıkıp inme, C: Cisimlerin yer değiştirilmesi	33
3.9. Quadriceps femoris kas kuvvetinin ölçülmesi	34
3.10. El kavrama kuvvetinin ölçülmesi	35
4.1. Çalışma dışlama ve dahil edilme şeması	39

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Kistik fibrozis ilişkili diyabet tanı kriterleri	18
4.1. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması	40
4.2. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların boy, vücut ağırlığı ve vücut kütle indeksi persentil değerlerinin karşılaştırılması	41
4.3. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların tanı ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılması	41
4.4. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastalarda eşlik eden durumların dağılımının karşılaştırılması	42
4.5. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların kullandıkları ilaçların dağılımının karşılaştırılması	43
4.6. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların mutasyon bilgileri ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılması	44
4.7. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların öksürük ve balgam şikayetleri ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılması	45
4.8. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların havayolu temizleme tekniklerinin karşılaştırılması	45
4.9. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların kolonize olan bakteri türlerinin karşılaştırılması	46
4.10. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların enfeksiyon durumlarının karşılaştırılması	46

4.11.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların laboratuvar testlerinin karşılaştırılması	47
4.12.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması	48
4.13.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların solunum ve periferel kas kuvveti testi parametrelerinin karşılaştırılması	49
4.14.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların Glittre Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi değerlerinin karşılaştırılması	50
4.15.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların altı dakika yürüme testi değerlerinin karşılaştırılması	51
4.16.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların artan hızda mekik yürüme testi değerlerinin karşılaştırılması	53
4.17.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların artan hızda mekik yürüme testi toparlanma değerlerinin karşılaştırılması	55
4.18.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların artan hızda mekik yürüme testi bitirme sebeplerinin karşılaştırılması	56
4.19.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların enerji tüketimi ve günlük fiziksel aktivite düzeylerinin karşılaştırılması	57
4.20.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların fiziksel aktivite düzeyi karşılaştırılması	57
4.21.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların Münih Fiziksel Uygunluk Testi karşılaştırılması	58
4.22.	Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların Münih fiziksel uygunluk düzeyi karşılaştırılması	59

- 4.23.** Anormal glukoz toleransı olan kistik fibrozis hastalarında laboratuvar sonuçlarının demografik ve fiziksel özellikler, solunum fonksiyon testi, solunum ve periferal kas kuvveti, Glitre günlük yaşam aktiviteleri testi, 6 dakika yürüme testi ve artan hızda mekik yürüme test parametreleri ile ilişkisinin incelenmesi 60
- 4.24.** Normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastalarında laboratuvar sonuçlarının demografik ve fiziksel özellikler, solunum fonksiyon testi, solunum ve periferal kas kuvveti, Glitre günlük yaşam aktiviteleri testi, 6 dakika yürüme testi ve artan hızda mekik yürüme test parametreleri ile ilişkisinin incelenmesi 62

1. GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF), 1938 yılında Dorothy Andersen tarafından tanımlanan, beyaz ırkta yaygın olarak görülen, yaşamı kısıtlayan, solunum ve sindirim sistemlerinde ciddi hasarlara sebep olan, prevalansı oldukça yüksek olan, kronik ve genetik hastalıktır. Dünya çapında günümüzde yaklaşık 100.000 kişi bu hastalığa sahiptir (1). Hastalık KF transmembran regülatör (KFTR) adı verilen klor iletiminden sorumlu, anyon transportu ve havayollarında mukosilyer temizliği sağlayan, transmembran kanalı proteini kodlayan gende meydana gelen mutasyon sonucu oluşur (2). Yedinci kromozomda bulunan KFTR geninde oluşan mutasyonun sebep olduğu monogenik, otozomal resesif ve multisistem bir hastalıktır (3).

KFTR proteinin birincil görevi hücre membranında klor kanalından iyon transportu sağlamaktır. Ayrıca bikarbonat sekresyonunu artırır ve sodyum transportunu engeller. KF'nin önemli patofizyolojisini KFTR proteinin yapısal bozukluğu veya fonksiyonu bozukluğu oluşturur (4). KF genetik harabiyet ile hücre membranında tuz ve su transport dengesinde bozulma sonucu solunum sistemi, sindirim sistemi ve üreme sistemi gibi ekzokrin salgı üreten tüm sistemlerde etkilenime sebep olmaktadır (5).

KF'de kan glukoz değerindeki bozulmaların hastalığın kötüleşmesine sebep olduğu ve iyileşme süresini uzattığı bilinmektedir (6). Literatürde yapılan araştırmalar sonucunda glukoz düzeyinde bozulma olan KF'li çocuklarda solunum fonksiyon ve fonksiyonel kapasitenin değerlendirildiği az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır (7). Kas kuvveti, günlük yaşam aktivitesi ve fiziksel uygunluk gibi parametrelerin değerlendirilmesi ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Çalışmanın amacı, anormal glukoz toleransı (AGT) (bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve KF'ye bağlı gelişen diyabet) olan ve olmayan KF hastalarında solunum fonksiyonları, fonksiyonel kapasite, periferik kas kuvveti, fiziksel aktivite, solunum kas kuvveti, fiziksel uygunluk ve günlük yaşam aktiviteleri (GYA) düzeyini karşılaştırmaktır.

Hipotez 1

H₀: Glukoz tolerans duyarlılığında bozulma olan ve olmayan kistik fibrozisli hastalar arasında solunum fonksiyonu, kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite, fiziksel uygunluk veya günlük yaşam aktivitelerinde fark yoktur.

H₁: Glukoz tolerans duyarlılığında bozulma olan ve olmayan kistik fibrozisli hastalar arasında solunum fonksiyonu, kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite, fiziksel uygunluk veya günlük yaşam aktivitelerinde fark vardır.

Hipotez 2

H₀: Glukoz tolerans duyarlılığında bozulma olan ve olmayan kistik fibrozisli hastalarda solunum fonksiyonu, kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite, fiziksel uygunluk veya günlük yaşam aktiviteleri ile oral glukoz test ikinci saat glukoz değeri arasında ilişki yoktur.

H₁: Glukoz tolerans duyarlılığında bozulma olan ve olmayan kistik fibrozisli hastalarda solunum fonksiyonu, kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite, fiziksel uygunluk veya günlük yaşam aktiviteleri ile oral glukoz test ikinci saat glukoz değeri arasında ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kistik Fibrozis

2.1.1. Tarihçe

KF ile ilgili referans verilen ilk bilgi, İrlanda kökenli 15. yüzyılın sonlarına ait “Alnından öpüldüğü zaman, tuzlu tadı olan çocuğa dokunmayın” biçimindeki bir deyimdir (8). Muhtemel ilk tanım 1595 yılında Leiden Üniversitesi'nde botanik ve anatomi profesörü Peter Paaw tarafından yapıldı. Sekiz yıldır ateşi ve yetersiz beslenmesi olan 11 yaşındaki kızda yaptığı otopside parlak beyaz bir pankreas ve perikardit belirtileri bulmuştur (8). Patolog Carl von Rokitansky 1838 de yedi aylık fetüste yaptığı otopside mekonyum ileus varlığı gözlemlemiştir. 1850 yılında Viyana’da çocuk doktoru olan Alois Bednar, altı gün içinde ölen yenidoğanda mekonyum ileus tariflemiştir (9). Çocuk doktoru Guido Fanconi von Grebel tarafından ilk kez 1936'da çocuklarda ekzokrin pankreas yetmezliği ve kronik akciğer hastalığı ilişkisini tanımlamak amacı ile "kistik fibroz" terimi kullanılmıştır. 1938 yılında New York'ta bebek ve çocuk hastanesi patoloğu olan Doroty H Andersen tarafından 49 hastada yaptığı pankreas incelemeleri ile birlikte, ciddi intestinal malabsorpsiyon sebebi ile A vitamin eksikliği olduğu; bronşektazi ve akciğer enfeksiyonu oluşturan genetik orijinli bir hastalık olduğu ileri sürmüştür (8). 1955 yılında genetikçi Xavier Estivill yaptığı tahminlere göre delF508 mutasyonun yaklaşık 53.000 yıllık, daha az sıklıkla görülen G542X ve N1303K mutasyonların 35.000 yıllık olduğunu düşünmüştür (10). 1952 yılında di Sant’ Agnese iki KF ve iki kontrol ile yaptığı çalışmada KF grubunda sodyum oranının fazla, potasyum oranının düşük olduğu belirtilmiştir (8).

2.1.2. Tanım

KF, epitel hücre membranlar arasında klor, bikarbonat ve sodyum iyon transportunu sağlayan KFTR proteini kodlayan gende meydana gelen mutasyon sonucu oluşan bir hastalıktır (4). Protein üretimi için kodlama yapabilen, 27 DNA bölgesinden (ekzondan) oluşan bu genin mutasyonları, yedinci kromozomun uzun kolunda bulunur (11). Yaklaşık 2000 gen mutasyonu bu hastalık ile ilişkilendirilmiştir (12). KFTR

proteini klor bikarbonat yönetir ve epitelyal sodyum kanalının inhibisyonu aracılığı ile sodyum transportunda azalmayı sağlar. KFTR protein fonksiyon bozukluğu çeşitli dokularda iyon transportunda azalmayı farklı şekilde etkilemektedir. Ter bezinde, KFTR proteini terden sodyum klorür reabsorpsiyonu yapar ve fonksiyon bozukluğunda terde aşırı miktarda tuz bulunur (13).

2.1.3. Epidemiyoloji

KF yaşam süresini kısaltan, beyaz ırkta 2000 ile 3000 doğumda bir görülen, en yaygın otozomal resesif hastalıktır (14). Türkiye’de ilk KF vakası 1973 yılında bildirilmiştir.

KF Birliği’nin 2018 raporuna göre bu hastalık için ortalama ömür süresi 44 yıldır (15). Ülkemizde 2017 yılında KF hasta kayıt sisteminde kayıtlı 1170 hasta bulunmaktadır (16).

2.1.4. Patofizyoloji

Mutasyon altı farklı sınıfa ayrılmaktadır. Sınıf bir fonksiyon bozukluğu, yokluk veya mutasyon sonucunda kopyalama sırasında mRNA’nın erken sonlamasına sebep olur. Bu bozukluk total KFTR protein yokluğu ile % 2-5 vakada görülür. Gly542X, Trp1282X, Arg553X ve 621+1GT mutasyonlarında daha sık görülür. Sınıf iki fonksiyon bozukluğu, KFTR proteinin üretimi sırasında anormal kodlanması sonucunda oluşur. Bu aşamada protein kodlanması, proteinin hücreler arası geçişinde önemli rol almaktadır. Yanlış kodlanmış olan protein proteazlar tarafından yıkılır. Sonuç olarak KFTR hücrede doğru yere yerleşemez. DelF508, Asn1303Lys, ile507del ve Arg560Thr mutasyonlarında görülür. Sınıf üç fonksiyon bozukluğu, hücreler arasında oluşan sinyale protein aktivitesinin azalmasıdır. Hücre membranında fonksiyonel olmayan veya olgunlaşmamış protein kanalı oluşur. Gly551Asp, Gly178Arg, Gly551Se, Ser549Asn mutasyonlarında görülür. Sınıf dört fonksiyon bozukluğu, protein üretimi olan ve hücre yüzeyinde doğru konumda yerleşmiş olan protein olmasına rağmen kanal defekti sonucunda klor iyon akışı ve uyarıdan sonra aktivasyon sıklığında normale göre azalma ile görülür. Arg117His, Arg347Pro, Arg117Cys, Arg334Trp mutasyonlarında görülür. Sınıf beş fonksiyon bozukluğu ise

hücre membranında KFTR kanal sayısının az olması ile oluşur. 3849+10kBct, 2789+5Ga, 3120+1GA mutasyonlarında görülür. Sınıf altı plazma membran stabilizasyonunda bozukluk ile görülmektedir (17).

2.1.5. Etiyoloji

KF hastalığı 7q31.2 kromozomda konumlanmış olan KFTR proteini kodlayan gende meydana gelen mutasyon ile görülür (3). İki allel gen mutasyonu sonucunda KFTR gende meydana gelen mutasyon ile tek gen etkilenimi ile otozomal resesif olarak görülür. Bunun sonucunda epitel hücrelerde klor ve bikarbonat taşınması bozulur (4).

2.1.6. Tanı

KF tanısı koymak amacı ile ter testi yapılmaktadır. Test Gibson ve Cooke tarafından geliştirilen yöntemle indükleme ve toplama olarak iki aşamada yapılmaktadır. Pilocarpin maddesi ile ıslatılan ped ile sarılı iki elektrot ön kola yenidoğanda iki cm, diğer bireylerde beş cm aralıkla yerleştirilir. Beş dakika, 3 mA akım uygulanarak ter salınımı stimüle edilir. Alan üzeri 4 x 4 cm'lik, ped ile kapatılır ve 30 dk boyunca oluşan ter toplanır. Ölçümler için 75 mg olması yeterlidir. Toplanan terde klor konsantrasyonu ölçülür (18). Spesifik semptomlar ve iki defa yapılan ter testindeki klor konsantrasyonu 60 mEq/L üzerinde ise, tipik KF tanısı konulur. Spesifik semptomlar var fakat ter testinde klor konsantrasyonu 30-60 mEq/L olduğunda ve iki KFTR proteini kodlayan gende oluşan mutasyonu sonucunda KFTR protein fonksiyonunda bozulma veya nazal potansiyel fark ölçümünde (epitel hücreler arasında iyon transportu ile kaynaklanan ve kısmen KFTR fonksiyonu yansıtan nazal epitel hücreler arasındaki oluşan voltaj farkı ölçmek amacı ile kullanılır) anormal fark çıkması, atipik KF tanısı konulur. Bronşektazi geçirmiş olmak veya tekrarlı pankreas enfeksiyonu veya konjenital bilateral vas deferans yokluğu ve bir KFTR mutasyonu veya orta seviyeli terde klor konsantrasyonu varlığında KFTR ilişkili hastalık tanısı konulur (19). Tanı yenidoğandan alınan topuk kanında immunreaktif tripsinojen analizi ile konulur. KF'li yenidoğanlarda immunreaktif tripsinojen sağlıklı yenidoğanlardan yüksektir ve sağlıklılarda da yüksek değerler görülebilir. Fakat immunreaktif tripsinojen değerleri KF'li bebeklerde bir kaç ay yüksek olurken, sağlıklı

bebeklerde yanlış pozitiflikler bir kaç hafta içinde normale döner. Yenidoğan taramasının etkinliğini artırmak için doğumdan sonra yüksek immunreaktif tripsinojen değeri saptanan bebekler için ikinci test yapılır ve devam etmekte olan immunreaktif tripsinojen yüksekliği olan bebeklerde ter testi yapılır (20).

Genetik Test

KF'de genetik çeşitliliğin fazla olması farklı klinik bulgular oluşturmaktadır. Hastalığa 2000'den fazla mutasyonun sebep olduğu tanımlanmıştır (21).

2.1.7. Klinik Bulgular

Çoğu hastada, hastalık düzeyini tanımlamada genotipik ve fenotipik özellikler önem taşımaktadır. KF'li bireyler aynı genotipe sahip olmalarına rağmen farklı fenotipte bulunabilirler (4). Bu disfonksiyonun fenotipik görünümü, anormal sıvı transportu ve karaciğer, pankreas, bağırsak ve akciğer gibi farklı organlarda mukus kalınlığında artmadır (22). Sonuç olarak kompleks ve oldukça çeşitli klinik durum oluşturmaktadır (23). Bu sebeple fenotipte ilerleyici akciğer hastalığı, ekzokrin pankreas yetmezliği sonucu gastrointestinal sistem malabsorbsiyonu, intestinal anormallikler sonucu malnutrisyon, gelişim bozukluğu ve sinüzit ve diyabet gibi çeşitli durumlar ortaya çıkabilmektedir (24). KF multisistemik, kronik ve kalıtsal bir hastalık olması ile klinik olarak gastrointestinal sistemde mekonyum ileus, malnutrisyon, gastroözefajiyal reflü, pankreatik yetmezlik, kabızlık, yağlı dışkı ve ishal görülür. Bu hastalıkta solunum sistemindeki bozulmalar yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olabilecek düzeydedir. Çok sayıda balgamlı öksürük ile havayolu enfeksiyonu ve sıklıkla pnömoni görülür (25).

Özellikle akciğerlerde koyu ve yapışkan mukus tabakası oluşmaktadır. Benzer patolojik durumlar gastrointestinal sistem, pankreas ve hepatobiliyer sistemde görülmektedir. Oluşan mukus tabakaları hastalığı lümende obstrüksiyona sebep olmaktadır. Pankreasta ekzokrin ve endokrin yetmezlik, pankreatik atrofi, yağlanma ya da yalancı büyümeye sebep olabilmektedir. Akut ve kronik pankreatit, pankreatik kalsifikasyon ve kistler görülür. Hepatik stenoz, multilobuler siroz ve portal vende basınç artışına sebep olmaktadır. Safra kesesinde taş sklerozan kolenjit problemleri

oluşmaktadır. Etkilenime sindirim sistemi de dahil olabilir. Distal ileum obstrüksiyon sendromu, apandisit, kronik kabızlık, kolon duvar kalınlığında artma, bağırsaklarda hava, gastroözefagial reflü ve peptik ülser hastalıkları tanımlanmıştır. Böbreklerde taş ve sekonder amiloidoz oluşmaktadır (26).

Havayolu Problemleri

Nazal Polip ve Kronik Rinosinüzit

Rinosinüzit ve nazal polip paranazal sinüslerin inflamasyonu ile kaynaklanan iki veya daha fazla semptom ile seyreden klinik durumlardır. Tıkanıklık, anterior ve postnazal akıntı, yüz ağrısı, koku duyusunda azalma gibi bulgular görülür (27). Çeşitli fenotipik bulgular sergilemesine karşın % 80 hastada nazal polip, % 25'inde koku kaybı, % 10-15'inde kronik rinosinüzit ve % 50'sinde baş ağrısı bulunmaktadır. KF'de nazal polip yaşa bağlı olarak adolesan dönemde % 6'dan % 48'e arttığı görülmektedir. Üst havayolunda kalın ve artan mukus miktarı özellikle *P. aeruginosa* gibi bakteri türlerin kolonizasyonuna sebep olmaktadır. Postnazal akıntı ile alt havayoluna inen mukus, akciğerlerde enfeksiyona sebep olmaktadır. Bu sebeple KF'li bireylerde kronik rinosinüzit ve nazal polip varlığında hipertonic salin ile burun yıkama, antibiyotik tedavisi ve gerekli ise cerrahi tedavilerinin yapılması çok önemlidir (28).

Akciğer Problemi

Mukosilyer temizlik, havayolunda doğuştan var olan, akciğerleri inhale edilen partikül, patojen ve mikroorganizmalardan koruyan primer savunma mekanizmasıdır. Mukosilyer aktivite iki bileşenden oluşmaktadır. Birincisi havayolunda bulunan epitel hücrelerin apikal yüzeyinde bulunan vuruş hareketi yaparak mukusun ilerlemesini sağlayan siliyer katman, ikincisi partikül ve mikroorganizmaların yakalanmasını sağlayan mukus tabakasıdır. Normal bireylerde mukus % 1 müsin, % 1 tuz, % 1 diğer proteinleri ve % 97 su içermektedir. Hidratasyon KFTR protein ve kalsiyum ile aktive olan klor iyonu kanal aktivitesi ile ve epitalyal sodyum iyonu kanalında sodyum iyonu akışı ile kontrol edilir. Sağlıklı bireylerde trakeada 2-5 mm kalınlığında mukus oluşurken, KF'de mutasyon sonucunda bozulan hidratasyon, kalın ve yapışkan mukus oluşmasına neden olmaktadır (29). Hücre tarafında sodyum iyon Emilimi arttığı için

havayolu yüzeyinde bulunan sıvıdaki su miktarını azaltmakta ve mukusun yapışkan olmasına sebep olmaktadır (30). Ayrıca mutasyon sonucunda, havayolunda bikarbonat ve klor iyon transportundaki bozulmaya bağlı olarak havayolu yüzey sıvında asitlik düzeyi artmaktadır (31).

Mukus kalınlığı siliyer aktiviteyi etkiler. Azalan siliyer aktivite ve artmış asidik pH bakteri ve diğer patojenlerin birikmesine ortam oluşturarak kronik enfeksiyon, inflamasyon, bronşektazi ve solunum yetmezliği yapmaktadır (31). Bağışıklık sisteminin enfeksiyona cevabı nötrofilik inflamasyon, yaşam süresi dolmuş nötrofillerin, orada işlevsiz halde bulunmalarının mukus kalınlığında artışa sebep olması ve böylece atılım problemi olmasıyla akciğer enfeksiyonu ve inflamasyon oluşturması sonuçlanır. Bu döngü geri dönüşü olmayan bronşektazi ve solunum yetmezliğine neden olmaktadır (32). Vakaların çoğu akciğer enfeksiyonu sırasında öksürük ve balgam üretiminde artış, solunum fonksiyonlarında azalma gibi semptomları olduğunu vurgulamaktadır. Yaş enfeksiyon riskini artırmaktadır. Altı yaş altındaki bireylerin % 23'ü her yıl antibiyotik alması gereken alevlenme geçirirken, 18 yaş üstü bireylerde bu oran % 63 olmaktadır (33). Bir KF hastası her yıl ortalama 2,9 defa alevlenme geçirmektedir (34). Yapılan birçok çalışma enfeksiyon geçiren hastaların % 25'i alevlenme geçtikten sonra eski solunum fonksiyonlarının % 90'ına ulaşamadığı kanıtlanmıştır (35).

KF İlişkili Kemik Hastalığı

Çocuk ve yetişkin KF hastalarında kemik mineral yoğunluğu azalmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu azalmasının birçok sebebi vardır. KFTR fonksiyon bozukluğunun kemik hücreleri üzerinde direkt etkisi olması, mutasyon sonucu bozulan pankreas fonksiyonları sebebi ile yağda eriyen (D ve K gibi) vitaminleri ve kalsiyum gibi kemik mineralizasyonu için gerekli olan mineral emiliminde bozulma görülür. Bu durum kemikleri sekonder olarak etkilemektedir. Akciğer enfeksiyonu sistemik inflamasyonun artışına sebep olduğu için kemik yıkımını artırmaktadır. KF'de fiziksel aktivite düzeyinde azalma, uzun süreli kortizon kullanımı, hipogonadizm gibi sebepler de kemik hastalığı oluşumuna sebep olmaktadır (36). KF'de osteoporoz sebebi ile kırıklar ve kifoz görülür. Vertebra ile kosta kırıkları ve kifoz ağrı oluşturarak akciğer fonksiyonlarını engelleyebilir. Bu sebeple havayolu temizliğinde ve fiziksel aktivite

düzeyinde azalma görülür (37). KF ile ilişkili kemik hastalığı adolesan çağda, çocukların boylarının kısa kalmasına sebep olmaktadır. Yaş ilerledikçe kemik hastalığı görülme sıklığı artmaktadır. Yetişkin KF hastalarında % 23,5 oranında osteoporoz, % 38 oranında osteopeni görülmektedir (38). KF’de mineral yoğunluğunu ölçmek için kemik dansitometre (DXA) ile ölçüm yapılmaktadır. Bu sayede vertebra kemikleri ve vücudun bazı bölgelerinden seçilen uzun kemiklerde bulunan trabeküler ve kortikal kemik bölgelerinde görüntüleme yapılır (39). Kan serumunda vitamin D (25-hidroksivitamin D2 ve 25-hidroksivitamin D3) ölçümleri de yapılır (40). KF’de kemik hastalığını önlemek amacı ile beslenmeye D ve K vitamini, kalsiyum ve bifosfaz eklenmeli, haftada üç gün 30 dk egzersiz programı önerilmektedir (36).

Gastrointestinal Sistem Problemleri

Mutasyon sebebiyle iyon kanallarında görülen bozulma, gastrointestinal sistemin çeşitli bölgelerinde mukus kalınlığını artırmaktadır. Bu sebeple çeşitli hastalıklar görülmektedir. Emilim bozukluğu, safra ve pankreasın ekzokrin kanallarında obstrüksiyon sonucunda sindirim için gerekli olan salgıların akışında bozulmayla yetersiz beslenme görülür. Pankreas ve safranin etkilenmesi ile A, D, E ve K gibi yağda çözünen vitaminlerin emiliminde problem açığa çıkarmaktadır. Böylece KF’li bireylerde yetersiz beslenmeye ikincil olarak büyüme geriliği gibi başka hastalıklar görülmektedir (41). Lümende asitliği artmış olan koyu ve yapışkan mukus, distal bağırsaklarda obstrüksiyon, mekonyumun bağırsak duvarına yapışarak lümeni daralttığı mekonyum ileus, ince bağırsağın kalın bağırsak içine girerek obstrüksiyon oluşturması gibi çeşitli klinik bulgulara sebep olmaktadır. Bakterilerin etkilenmesi sonucunda geçirgenlik etkilenerek huzursuz bağırsak sendrom ve inflamatuvar bağırsak sendromu gibi hastalıklar oluşur. Bazı hastalar şişkinlik hissi, kabızlık ve karın ağrısı şikayetleri yaşamaktadırlar (42). Yağlı diyet, medikal tedavi, karın içi basıncın artması ve postüral drenaj gastroözefajiyal reflüye sebep olmaktadır. Hastaların % 30-85’de gastroözefajiyal reflü görülmektedir. Gastrointestinal sistem problemleri arasında çölyak hastalığı, apandisit, kalın bağırsakta sertleşme, pankreatik yetmezlik ve çeşitli karaciğer hastalıkları görülmektedir (43). Bikarbonat iyon bozukluğuna bağlı olarak pankreatit görülür veciddi duktus obstrüksiyonuna sebep olur (44).

Karaciğer Problemleri

KFTR safra kanalı epitel hücresi üst yüzeyinde bulunur karaciğer hücresinde bulunmaz (45). KFTR protein hasarı sebebi ile KF ilişkili karaciğer hastalığı, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, karaciğer yağlanması, yenidoğan sarılığı, multilobar ve safra bölgelerinde siroz, safra kesesi patolojilerini içeren geniş spektruma sahiptir (45). Homozigot KFTR gen mutasyonu sonucunda yüzey sıvısı ve bikarbonat akışında görülen hasar, koyu ve asidik safra salgılamasına neden olur. Koyulaşma, safra kanallarında obstrüksiyona, safra içeriğinden dolayı karaciğerde toksiteye neden olmaktadır böylece fibrozis ve siroz oluşumuna sebep olur (46). 2007 yılında kuzey Amerika KF Birliği, KF’de karaciğer hastalığını semptom göstermeyen, safra kesesi sirozu ve portal hipertansiyonu olmayan ve olan şeklinde üç kategoriye ayırdı. Klinik olarak mortalite riski olduğu için en çok bilenen safra kesesi sirozu ve portal hipertansiyonu olan gruptur (45). Günümüzde KF nedeni ile ölümlerde karaciğer hastalığına sahip olmak üçüncü sıradadır (47).

Üreme Organlarında Görülen Problemler

KF olan erkeklerin % 95’i kısırdır. Konjenital vas deferans ve çift veya tek taraflı seminal vezika az gelişmiş olması veya yokluğu mevcuttur (48). Kadınlarda servikal mukus kalınlığı artması sperm penetrasyonunu azaltmaktadır. Uterus ve fallop tüplerinde bikarbonat metabolizmasının bozulması sperm hareketlerini etkilemektedir (49).

2.1.8. Prognoz

Hastalıkta akut alevlenmeler, inflamasyon ve enfeksiyonun fazla olması ile akciğer hasarı ilerleyicidir (50). Akciğer dışı komplikasyonlar da zamanla artış göstererek insülin bozukluğu, kemik mineral yoğunluğunda azalma, kadın ve erkeklerde infertilite oluşturmaktadır (51). Erken teşhis, takip ve tedavi ile akciğer fonksiyonu ve beslenme bozuklukları ilerletilmektedir. Etkin tedavi için sağlıkçıların, hasta ve aileleri ile birlikte kararlar vermesi önemlidir (3) .

2.1.9. Tedavi

Temel tedavi inhaler, oral ve intravenöz antibiyotik, antiinflamatuvar tedavi, pankreatik enzim tedavisi ve beslenme desteği ve vitaminler, bronkodilataör, mukus temizliği sağlamak amacı ile (inhaler dornaz alfa, hipertonic salin ve mannitol), oksijen tedavisi, KFTR modülatör tedavi ve akciğer naklini içermektedir (52).

Genetik Tedavi

Vektör viral ve viral olmayan şekilde hücre içine nükleik asit taşır. Viral vektör hücreye bariyeri geçerek uygun protein taşınması sağlar. Viral olmayan vektör protein içermez ve immun bağışıklıkta viral vektörden daha az etkindir. Viral olmayan gen tedavisi 1999 ve 2004 arasında dokuz hastada kullanılmıştır. Raporunda vektör spesifik mRNA ve klor transportunun düzelmesini sağladığı belirtilmiştir (53).

KF'de ilk genetik tedavide 100 hastaya rekombinant adeno ilişkili virüs uygulanmıştır. Uygulama nazal, endobronşiyal, maksillar sinüs, aerosol yöntemle yapılmaktadır. Rekobinant adeno ilişkili virüs klor transportunu düzelterek ve proinflamatuvar sitokinleri artırarak KFTR genindeki hasarı düzeltmek amacı ile uygulanır. Vektör DNA ekspresyonunu limitler ve mukus ile tıkalı olan havayolu epitel hücrelerin normale dönmesini sağlar (54).

KFTR Modülatör Tedavi

KFTR modülasyonu amacı ile ivacaftor, lumacaftor ve tezacaftor tedavisi yapılmaktadır. İvacaftor tedavi ilk olarak 2012 yılında 12 yaş üstü bireylerde, G551D KFTR gen mutasyon tedavisinde kullanılmıştır. 2018 yılında >12 ay ve <24 ay çocuklarda kullanıma başlanmıştır. 2015 yılında lumacaftor ve ivacaftor F508del mutasyonda 6-11 yaş arasında kullanıma başlanmıştır. 2018 yılında yapılan çalışmalarda ise, 2-5 yaş grubunun da dahil edilmesi ile tedavi yaş aralığı genişletilmiştir (55). Potansiyatör ve düzeltici olan modülatör tedavi delF508-KFTR homozigot mutasyonu bulunanlarda önemli ölçüde KFTR aktivasyonunu artırarak, terde klor konsantrasyonunu azaltılmasında etkili olmaktadır. DelF508 mutasyonu endoplasmik retikulumda proteinin hücre dışına salınımında azalmaya sebep olur. İvakaftör tedavisi kanaldan iyon geçişinin artmasını stimüle ederken, lumakaftör

tedavisi ise hücre yüzeyinde bulunan protein sayısının artırılmasını sağlar (56). Modülasyon tedavisi amacı ile ivakaftör ve lumakaftör kombinasyonu (Orkambi) kullanılmaktadır (57). Yapılan çalışmalarda modülatör tedavinin akciğer fonksiyonları geliştirdiği, beslenme bozuklarını ve hastalıkla semptomları azalttığı bildirilmektedir (56). Yeni üçlü (eleksakaftor-tezakaftor-ivakaftor) kombinasyon Trikafta delF508 mutasyonunda yanlış KFTR oluşumu, yanlış işleyen süreci, yanlış yönlendirmeyi düzeltici etkide kullanılmak amacı ile üretilmiştir (58).

Medikal Tedavi

Akciğer tedavisi: KF ilişkili akciğer hastalığında üç anahtar terapötik amaç vardır. Akciğer fonksiyonlarında azalmayı ve enfeksiyonları önlemek, akut enfeksiyonlarını tedavi etmektir. Ana tedaviler mukolitikler, mukus hidrasyonu, göğüs fizyoterapisi, anti-inflamatuvar tedavi ve inhale antibiyotik tedavisidir (59). Balgam parçalayıcı dornaz alfa verilerek balgamın parçalanması sağlanır. Havayolu temizliğinde, hipertonic salin veya nebulizerle verilen mukolitik ilaçlar yardımıyla mukus düzeyindeki sıvı miktarı artırılarak atılımını kolaylaştırılır. Enfeksiyon kontrolü amacıyla antibiyotik tedavisi kullanılır (60).

Pankreatik yetmezlik tedavisi: Hastalığın semptomlarında biri olan pankreatik yetmezlik, hastalarda % 85-90 oranında görülmektedir. Bağırsaklarda yağ sindirim ve emiliminde problem oluşturmaktadır Pankreas enzim tedavisi, emilim bozukluğu ve sindirim problemi olan hastalarda, yeterli beslenme düzeyi elde etmek ve bağırsaklarda yağda metabolizmasını düzenleyerek, yağda çözünen vitaminlerin emilimini sağlamak için tercih edilir (61).

Pulmoner Rehabilitasyon

Solunum fizyoterapisi: Geleneksel göğüs fizyoterapisi, pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) tedavisi, yüksek basınçlı PEP tedavisi, aktif solunum teknikleri döngüsü, otojenik drenaj, Flutter®, Cornet®, Acapella®, Quake®, Aerobika® ve intrapulmoner perküsif ventilasyon gibi havayolu ossilatuar aletleri; Vest™, ThAIRapy Vest®, SmartVest® ve Hayek Ossilatör gibi yüksek frekanslı göğüs kompresyon aletleri ve egzersiz gibi çeşitli havayolu temizleme teknikleri vardır. Bu tedaviler birbirinden

farklı olmasına rağmen, akciğerden mukusu uzaklaştırmak amacı ile kullanılırlar. Uygun havayolu tekniği yaş, bireyin isteği, yan etkiler, bireyin havayolu patofizyolojisi ve fiyata göre seçilmelidir (62). Geleneksel göğüs fizyoterapisi, 1950 yılında KF'de aşırı mukus sekresyonu tedavisi olarak standart hale getirilmiştir (63). Geleneksel göğüs fizyoterapisi postüral drenaj, perküsyon, shaking, huffing ve öksürme tekniklerini içermektedir (64).

Postüral drenaj: Hastaya çeşitli pozisyonlar verilerek gravite yardımı ile sekresyon bulunan akciğer bölgelerinin temizlemesini sağlamak amacıyla kullanılır. Mukus yapışkanlığı az olan hastalarda daha etkilidir. Dokuz postüral drenaj pozisyonu tanımlanmıştır. Hasta pozisyonu tolere edebilirse bu pozisyonda uyuması da önerilmektedir (65).

Aktif solunum teknikleri döngüsü: Havayolundan sekresyonun koparılması ve atılmasını sağlayan teknikleri içerir. Aktif solunum teknikleri döngüsü, solunum kontrolü, torakal ekspansiyon egzersizleri ve zorlu ekspirasyon tekniğinin birleşiminden oluşur. Solunum kontrolünde bireyler alt akciğer bölgeleri kullanarak kendi solunum hızı ve derinliğinde nefes alıp verir. Bu sayede bireyler üst göğüs ve omuzları serbest bırakır. Solunum kontrolü aktif döngüler arasında dinlenme sağlar. Torakal ekspansiyon egzersizleri, inspirasyon sırasında derin nefes alımdan ve pasif ekspirasyondan oluşur. Zorlu ekspirasyon tekniği bir veya iki huffing ve solunum kontrolünden oluşmaktadır. Huffing inspirasyon ve aktif ekspirasyondan oluşan zorlu ekspirasyondur. Huffing uzunluğu havayolu temizliğini etkilemektedir. Periferde bulunan sekresyonun hareketlenip atılmasını sağlar (63).

Ossilasyon oluşturan cihazlar: Göğüs içi ve dışında titreşim sağlamaktadır. Göğüs içi ossilasyon oluşturan cihazlar, sekresyonu PEP etkisi ile hareketlendirmektedir. Ossilasyon ile endobronşiyal basınç artar ve havayolunda titreşimler görülür. Bu titreşimler sayesinde mukus koparıp atılır. Aralıklı olarak endobronşiyal basıncın artırılması ekspirasyon sırasında havayolu kollapsını azaltır ve mukusun temizlenmesini sağlar. Ekspirasyon sırasında hava akışının hızlı olması mukusun hareketlenmesini sağlar. Hem ossilasyon hem de PEP yaratan aletler ile ekspirasyon sırasında hava akışının hızı arttığı için mukus temizliği de daha etkilidir (66).

Noninvaziv mekanik ventilasyon: Hastalar akciğer alevlenmesi sırasında mekanik ventilasyon ihtiyacı duymaktadır. Solunum iş yükünü azaltmak amacıyla sürekli veya iki seviyeli pozitif havayolu basıncı kullanılmaktadır. İnspiratuar veya ekspiratuar pozitif havayolu basınçları eklenerek solunum iş yükü azaltılması ve solunum güçlüğüünün azaltılması sağlanır. Yorgun olan çoğu hastada yaşam kalitesini artırmak için iyi bir seçenek olmaktadır (67). Yüz maskesi, PEP maskesi, nazal kanül ve helmet maskesi ile uygulanabilmektedir. Solunum frekansını ve dispne algısını azaltır, tidal volüm ve hiperkapniyi azaltarak oksijen seviyesini artırır. Yapılan çalışmalarda gece hiperkapniyi azaltmak veya havayolu temizliği sırasında inspiratuar kasların dinlenmesini sağlamak için kullanıldığından bahsedilmektedir. KF'de mukus akışın kolaylaştırdığı ve nefes darlığını azalttığı belirtilmiştir (67).

Egzersiz Tedavisi: Egzersiz tek başına veya göğüs fizyoterapisi ile birlikte havayolu temizliğini ve mukus akışkanlığını artırır. Egzersiz sırasında ventilasyonun artması ile havayolu epitel hücrelerden balgamın kopması artar, siliyer vuruş artar, mukusun su kapasitesi artar ve yürüme ya da koşma sırasında gövdede sarsıntı oluşur böylece mukosilyer aktiviteyi artar. Mukus temizliğinin artması ile akciğerde gaz değişimi artmaktadır. KF'de orta şiddetli egzersiz eğitimi bronkodilatasyonu ve akciğer diffüzyon kapasitesini geliştirir ve şiddetli egzersiz eğitimine göre havayolunu kollapsını engeller (68).

Hastalarda bozulan akciğer fonksiyonları ve ventilasyon, periferel kaslarda oksijen düzeyinde düşmeye sebep olur. Ayrıca mutasyonlar sonucunda iskelet kaslarının kasılması ve mitonkondriyal aktiviteleri etkilenmektedir. Bu sebeple hastaların kas kuvveti, fonksiyonel kapasitesi, ambulasyon düzeyi azalmaktadır (69).

Aerobik egzersiz kas kuvveti artışı sağlamaktadır fakat hastalar için yeterli değildir. Ek olarak periferel kaslar için kuvvetlendirme egzersizleri verilmelidir (70). Böylece hastalarda hastalık sürecinde ve yaşam kalitesinde iyileşme görülmektedir (71).

KF'de aerobik egzersiz yapan grup yapmayan grup ile karşılaştırıldığında birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) değerlerinin daha yüksek olduğu, egzersiz kapasitesi ve toleransında artma, oksijen tüketiminde artış, yaşam kalitesinde

yükselme olduğu belirtilmektedir (72). Tiffany ve ark. koşubandında aerobik egzersiz eğitimi ile Flutter® uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmada, koşubandı aerobik egzersiz eğitiminin balgamın su miktarını artırdığını ve Flutter®'in ise, ekspiratuar akışı artırdığını belirtmektedir (73).

Nakil

Akciğer Nakli: Akciğer nakli, akciğer hastalığının son fazında olan hastalarda yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırmak amacı ile yapılmaktadır (74). Nakil kriterleri: FEV₁ beklenen değer % 30 altında olması, antimikrobiyal tedavi gerektiren alevlenmelerin sık olması, son alevlenmede mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulması, arteriyel karbondioksit basıncının 50 mmHg'nın üzerinde olması (75).

Karaciğer Nakli: Günümüzde karaciğer hastalığını önlemek veya tedavi etmek etkili değildir. Beslenme kontrolü vurgulanmaktadır. Progresyonu önlemek amacıyla Ursodeoksikolik asit tedavisi önerilebilmektedir. Kanaması olması, uzun süreli kontrol edilemeyen siroz ve portal hipertansiyon varlığında karaciğer nakli uygun görülmektedir (25). Portal hipertansiyonu olan hastalarda beta reseptör blokajı yapılması bronkokonstrüksiyon oluşturduğundan nakil yapılabilir. Nakil sonrası KF ilişkili akciğer problemleri ve diyabet sebebi ile yaşam süresi kısadır. Bunu önlemek amacı ile akciğer ve pankreas ile birlikte nakil yapılabilir (76).

2.2. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet

2.2.1. Tarihçe

KF'de glukoz intoleransı ile ilgili ilk tanımlama Andersen tarafından yapılmıştır. Ancak diyabetin KF komplikasyonu olduğu 1962'ye kadar tahmin edilmemiştir. 1969 yılında KF ilişkili diyabet (KFİD) sıklığını % 3-10 olarak tahmin edilmiştir. On yıl sonra Di Sant'Agnese ve Davis açlık hipergliseminin % 8 olduğunu raporlamışlardır. 2003 yılında KFİD sıklığının % 12-34 ve AGT sıklığının % 15-30 olarak düşünülmektedir (77).

2.2.2. Tanım

KFİD, çoklu KF mutasyonlarında kaynaklanan, pankreasın endokrin salınımında yetersizlikle görülür (78). KFİD, KF'de önce insülin bozuklukları ile başlar. Bunun sonucu olarak beslenme bozukluklarının artması ve akciğer fonksiyonlarında azalmanın eşlik ettiği çeşitli düzeyde glukoz anormalliği sonucu görülür (79). Klor kanal fonksiyon bozukluğu sonucunda mukusun sıvı miktarında azalma olur. Bu mukus pankreasta obstrüktif (tıkayıcı) hasar oluşturur (78).

2.2.3. Epidemiyoloji

KF Birliğinin 2018 raporuna göre KFİD, KF'ye 18 yaş altı bireylerde % 5 ve 18 yaş üstü bireylerde % 31 ihtimalle eşlik etmektedir (15). 30 yaş üstü KF'li bireylerin yaklaşık % 50'sinde KFİD bulunmaktadır ve prognozu önemli derecede kötüleştirmektedir. Diyabeti olmayan KF ile karşılaştırıldığında mortalite riski altı kat daha fazladır (80). Ayrıca Olesen ve ark. yaptıkları çalışmada <10 yaş % 0,8; 10–19 yaş arası % 9,7; 20–29 yaş arası % 24,1; ve ≥ 30 yaş üstü % 32,7 oranla eşlik ettiğini bildirmişlerdir (81). Türkiye'de 2017 verilerine göre, 21 (% 4,76) KF'li bireyde; 10-19 yaş arasında 18 (% 5,56), 20-29 yaş arasında iki ve 30 yaş üstünde bir bireyde KFİD eşlik ettiğini belirtmişlerdir (16).

2.2.4. Patofizyoloji

KFİD ve tip 1 diabetes mellitus (T1DM) insülin üretiminde azalma ile ilişkili olmasına karşın, KFİD'de T1DM'de olduğu gibi otoimmün patogenezi görülmez. Diyabet olan ve olmayan KF hastaları arasında oto-antikor sıklığında fark bulunmamaktadır. Böylece KFİD patogenezi hücresel, endokrin, organ ve sistem düzeyinde fonksiyon bozukluğu bakımından T1DM'den farklıdır (82). Pankreas adacık hücrelerin, insülin salınım problemi oluşturmayan hasarı ile oluşan parsiyel kayıp veya fonksiyon bozukluğu; enfeksiyon varlığında alevlenen inflamasyon ile insülin direncinde dalgalanma ve artmış enerji harcamasının kilo ve beslenme düzeyinin sürdürülmesi için yüksek kalori alımını gerektirmesi KFİD'e özeldir (83).

Pankreasta bulunan beta hücrelerden insülin salınımı, glukozun hemostazı ve iskelet kasında protein üretiminde önemli rol oynamaktadır. Bu salınım, iki fazdan

oluşmaktadır. İlk faz insülin salınım hazırlıklarını içerir. Kan glukoz seviyesindeki artışı ile tetiklenen intrasellüler kaskad voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açar ve 5-10 dk insülin salınımı görülür (84). İkinci faz daha uzun sürer ve insülin salınımdan önce, “newcover” granüllerin olgunlaşması gerekmektedir. İlk fazdaki yükselmeden sonra insülin salınım hızı düşer. İkinci faz, glukozun depolanarak normal düzeyine dönmesinde direnç olduğunda 25 dk devam eder. Ağızdan glukozlu beslenme devam ettiği sürece bu faz, ilk faza tekrar ihtiyaç duymadan 60 dk kadar sürmektedir. Bu yükseliş, ikincil olarak gastrointestinal sistemdeki nöroendokrin yapıları uyararak beta hücrelerden insülin salınımını artıran ve glukagon salınımını azaltan (glukagon benzeri peptit ve gastrik inhibitör peptit) gibi inkretin (metabolik hormonların) salınımı stimüle eder (79). Normalde insülin seviyesindeki artış 2-3 saat içerisinde bazal seviyeye dönmektedir. Bu süreçteki bozulma, insülin salınımında bozulmaya, insülin direncine kadar sürebilen hem hiperglisemi hem de protein katabolizmasında yetersizlikle sonuçlanan beta hücre hasarı oluşturur (78). Bu bozulma T1DM’de olduğu gibi otoimmün cevap ile oluşmaz. Öyle ki diyabet otoantijen ve diyabet ilişkili İnsan Lökosit Antijenleri tipleri genel popülasyondan farklılık göstermez (83).

2.2.5. Etiyoloji

Primer etiyojisi pankreas adacık hücrelerde harabiyete ikincil gelişen insülin yetersizliği ve diğer bir faktör de beta hücrelerin fonksiyonunu sürdürmesindeki yetersizliktir. Ek olarak KFİD etiyojisinde KFTR geninde meydana gelen mutasyonunun sebep olduğu kanal darlıkları, inflamasyon artışı ile pankreatik enzimlerde görülen bozulmalar sonucu yağ emilim bozuklukları ve yetersiz beslenmesinde görülmesi ile insülin direncinin oluşması gibi birçok mekanizmanın rol aldığı düşünülmektedir. Bunun sonucunda insülin yetersizliği ve insülin direnci görülmesi ile KFİD oluşmaktadır (85).

2.2.6. Tanı

Amerikan Diyabet Derneği KFİD tanısı koymak amacı ile altın standart olarak iki saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmasını önermektedir. Rutin OGTT testi değerlendirmesi 10 yaştan büyük KF’li bireyler için yapılması uygun görülmektedir (86). Sekiz saatten fazla süren gece açlığından sonra sabah test yapılır.

Bireylere kilogram başına 1,75 gr glukoz solüsyonu içirilir. Kan örneği 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda kan örneği alınarak glukoz ve insülin değerleri kaydedilir. OGTT testindeki glukoz değerlerine ek olarak alınmış kan örneğinden üç aylık ortalama kan glukoz değeri olan HbA1c değeri de kaydedilir. Tanı koymak amacı ile OGTT 0 ve 120. dk kan glukoz değerleri baz alınmaktadır (20). Sonuçlar Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Kistik Fibrozis ile İlişkili Diyabet tanı kriterleri (20)

Glukoz toleransı	Açlık (OGTT 0) plazma glukozu	OGTT 2. saat plazma glukozu
Normal	<100 mg/dl	<140 mg/dl
Bozulmuş	<126 mg/dl	140-199 mg/dl
Açlık hiperglisemisi olmayan KFİD	<126 mg/dl	≥200 mg/dl
Açlık hiperglisemisi olan KFİD	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl

2.2.7. Klinik Bulgular

KFİD, akciğerde *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi, bakterilerin kolonizasyonunu artırdığı için düşük akciğer fonksiyonları ile ilişkilidir (87). Havayolunda glukoz seviyesindeki artma, sıvıların asitleşmesine sebep olmaktadır. Hiperglisemi epitelyal hücrede glikolizi artırarak laktat oluşumunu ile pH'ı düşürür. Havayolundaki asiditenin artması *P. aeruginosa* bakterisinin üremesi için verimli ortam oluşturmaktadır. Havayolu epitel hücrelerde salınan bikarbonat, laktat salınımını etkileyerek asidik düzeyi nötr hale getirmektedir. İnsanlarda havayolunda H⁺ üretiminde görevli olan ATP12A taşıyıcı tanımlanmaktadır. Hiperglisemi veya bakteri varlığında H⁺ artışı olabileceği ve asidik düzeyin artabileceği vurgulanmaktadır (88). Diyabeti olan KF'li bireylerin, pulmoner alevlenme sıklıkları diyabetli olmayanlara göre iki kat fazladır (89).

KFİD'de mikrovasküler komplikasyon görülürken, makrovasküler komplikasyon görülmemektedir (85). Ateroskleroz gibi makrovasküler kardiovasküler hastalıktan ölen bulunmamaktadır. Ancak insülin yetersizliği ile doğrudan ilişkili olarak akciğer fonksiyonları azalmaktadır (90). Hastalarda diyabetin mikrovasküler

komplasyonları olan mikroalbüminüri için idrar testi ve optik etkilenimler için tarama yapılmalıdır (13).

KF'de beta hücre hasarı tam değildir. İnsülin salınımı devam ettiği için insülin yetersizliği olmasına rağmen diğer diyabet tiplerinde olduğu gibi ketoasidoz görülmez. Ketoasidoz düşük glukagon seviyesinde görülmektedir. KF'de açlık glukagon seviyesi normaldir (91).

2.2.8. Prognoz

Kan glukoz düzeyinin artması ile havayolunda glukoz düzeyinin arttığı bilinmektedir. Özellikle de *P. aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* çoğalması için verimli alan oluşturmaktadır. Widger ve ark. yaptıkları çalışmada diyabeti olan KF hastalarının, olmayanlara göre akciğer fonksiyonları daha hızlı azaldığı ve kızlarda kötüleşmenin erkeklerden daha hızlı olduğunu göstermişlerdir (6). Artan yaş ile KFİD riski artmaktadır (92).

Colomba ve ark. dört yıl takip ettikleri hastalarda yaptıkları çalışmada, ilk değerlendirmede hastaların % 52,2'si normal glukoz toleransı (NGT), % 47,8 AGT'ye sahip olduklarını, dört yıl sonra yaptıkları değerlendirmede hastalarının % 23,3'si NGT, % 68,7'si AGT ve %10'ununda KFİD geliştiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada FEV₁ ilk değerlendirmede % 73,4'den % 64,5'e düştüğü belirtilmiştir. Hastalarda başlangıç düzeyine göre insülin duyarlılığında azalma olduğu ve açlık, OGTT birinci ve ikinci saat kan glukozu değerlerinin arttığı vurgulanmıştır (93). Ziegler ve ark., 88 KF olan hastada yaptıkları çalışmada, hastaları glukoz toleransına göre üç gruba ayırmışlardır. AGT olan kadınların FEV₁ değerleri normal glukoz toleransı olan gruba göre azalırken, KFİD olan gruptan farklı bulunmamıştır. AGT ve KFİD olan gruplarda altı dakika yürüme testi (6DYT) öncesi ve sonrası oksijen saturasyonu düzeyleri NGT olan gruba göre azalmıştır. Erkekler ile karşılaştırıldığında 6DYT mesafesi kadınlarda daha az bulunmuştur fakat gruplar arasında fark bulunmamıştır. Glukoz intoleransı ile cinsiyet, 6DYT mesafesi, FEV₁ ve radyolojik bulguların ilişkili olduğunu göstermişlerdir (7).

Prendice ve ark. 18 KF ve kontrol grubu çocukta yaptıkları çalışmada düzenli glukoz kontrolünün, bronkoalveolar lavajda bulunan nötrofil sayısı ile kuvvetli ilişkisi olduğunu bulmuşlardır (94).

2.2.9. Tedavi

Medikal tedavi: Akciğerleri de içeren dokulara glukozun geçişini sağlayarak hiperglisemiyi engellemek amacı ile KFİD'e insülin tedavisi verilmektedir (90). Tek veya çoklu insülin enjeksiyonu veya deri altı sürekli insülin tedavisi uygulanmaktadır. Tüketilen karbonhidrat miktarına göre insülin miktar belirlenmektedir. Atıştırmalıklar için ise bolus insülin önerilmektedir (95).

Diyet tedavisi: Glisemik indeks karbonhidrat içeren besin tüketimine göre yemek sonrasında artış göstermektedir. Düşük glisemik indeksli yiyecekler yüksek glisemik indeksi olanlara göre kan glukoz düzeyini daha yavaş yükseltir ve daha az insüline ihtiyaç duyar (96). Beslenme ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkinin bilinmesi ile KF'li bireylerde yüksek enerjili besinler önerilmektedir. Son yıllarda yetersiz beslenmeye sebep olmadan karbonhidratlı besin tüketimi kontrolü sayesinde kalori kısıtlanmaları yapılmaktadır (96). Armaghanian ve ark. glisemik indeks ve kan glukozu diyet modifikasyonu ile kontrol edilebileceğini vurgulamaktadır (96).

Pankreas nakli: Uzun süreli insülin kullanımına alternatif olarak, KFİD tedavisi için akciğer ve karaciğer nakli ile birlikte yapılabilir fakat ameliyat komplikasyonları çok fazladır. Adacık nakli, insülin ihtiyacı azalması ve metabolik kontrolün artmasını sağlar (97). Pankreas nakli yaşam kalitesini ve beslenme düzeyini geliştirir. Büyüme ve kilo alımını destekler. Pankreas nakli yapıldıktan sonra, insülin tedavisine gereksinim olmadığı gibi enzim tedavisine olan ihtiyaç ortadan kalkmaktadır (98).

Pulmoner Rehabilitasyon

Solunum fizyoterapisi: Glukoz düzeyinde artma, havayolunda glukoz seviyesindeki artmasına, sıvıların asitleşmesine sebep olmaktadır. Bu sayede *P. aeruginosa* bakterisinin üremesi için verimli ortam oluşturmaktadır. (88). Diyabeti olan KF'li bireylerin, pulmoner alevlenme sıklıkları diyabetli olmayanlara göre iki kat

fazladır (89). Bu sebeple glukoz duyarlılığı bozulan KF'li çocukların, bozulma olmayan çocuklara göre daha sık fizyoterapi yöntemleri kullanmaktadır.

Egzersiz eğitimi: Glukoz düzeyinde bozulma olan KF'te 12 haftalık aerobik egzersiz eğitimi glukoz toleransını geliştirir, insülin duyarlılığını ve kas miktarını artırır (99). KF'te fiziksel aktivite düzeyinin artması glukoz dalgalanmasını azaltmaktadır (100).

Sonuç olarak, KF'li hastalarda solunum fonksiyonlarının bozulmasının yanı sıra pankreas ve karaciğer gibi organlar hastalık sürecinde etkilenebilmektedir. Hastalığın kötüleşerek devam etmesi, egzersiz performanslarında azalma, dispne ve yorgunluk algılarının artması, fiziksel aktivitenin kısıtlanmasında sadece solunum fonksiyonlarındaki kötüleşme ile açıklanamayacağı düşünülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda pankreas etkilenimi ile kan glukoz düzeyinin bozulduğu ve bu sebeple solunum fonksiyonlarında bozulma olduğu gösterilmiştir. Literatürde yapılan incelemelerde kan glukoz düzeyi bozulan KF'li bireylerde egzersiz kapasitesi ve fiziksel aktiviteyi değerlendiren çok az sayıda çalışma vardı ve bu çalışmalarda hastaların egzersiz kapasiteleri konusunda yeterli bilgi sağlamadığı görüldü. Glukoz düzeyinde bozulma olan KF'li bireylerde solunum ve periferik kas kuvvet, günlük yaşam aktivitesi (GYA) ve fiziksel uygunluk ile ilgili yeterli bilginin olmadığı görüldüğünden çalışma bu yönde planlandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız AGT olan ve olmayan KF hastalarda solunum fonksiyonları, fonksiyonel kapasite, kas kuvveti, fiziksel aktivite, fiziksel uygunluk ve GYA karşılaştırılması olarak tasarlandı. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'da kayıt numarası GO 19/704 çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından 17.07.2019 tarihinde verilen etik onay ile başlandı (EK-1). Araştırma süresince yapılan testler, değerlendirme yöntemleri ve parametreleri Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı'nda uygulandı. Her iki grupta bulunan bireyler ve ailelerine gerekli tüm bilgilendirmeler yapılarak ayrı ayrı aydınlatılmış onamları yazılı olarak alındı (EK-2).

3.1. Bireyler

Çalışmamıza NGT ve AGT olan iki grup KF'li olgular dahil edildi. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda klinik ve laboratuvar olarak KF tanısı almış olan, yapılan değerlendirmelere koopere, yaşları 10-18 yıl klinik olarak stabil, akut alevlenmesi bulunmayan, ciddi kardiyovasküler problemi bulunmayan, yapılan değerlendirmelere koopere olan ve sonuçları etkileyebilecek ortopedik veya nörolojik bilinen bir sağlık sorunu bulunmayan bireyler alındı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tarafından yapılan glukoz tolerans testi sonucu 29 AGT olan KF (21 BGT ile 8 KFİD tanısı olan KF)'li bireyler ve 24 normal glukoz toleransı olan KF (NGT-KF)'li bireyler değerlendirildi. Çalışmaya akut pulmoner alevlenmesi olan, alerjik bronkopulmoner aspergillus (ABPA) nedeni ile sistemik steroid kullanan, akut pulmoner alevlenmesi, akut veya kronik solunum yetmezliği olan ve FEV₁'i % 40'ın altında olan bireyler dâhil edilmedi. Çalışmanın planlanma aşamasında 6DYT (7) baz alınarak yapılan G power analizi (IBM Inc, New York, ABD) sonucunda % 99 etki büyüklüğü, % 80 güç ve % 5'lik Tip 1 hata oranı ile 18 AGT olan veya KFİD tanısı konulan KF olan ve 18 NGT'ye sahip KF'li birey

dahil edilmesi gerektiğine karar verildi. Ancak % 20 veri kaybı 22 AGT olan veya KFİD tanısı konulan KF ve 22 NGT olan KF'li birey olmak üzere toplam 44 bireyin çalışmaya dahil edilmesine karar verildi.

3.2. Yöntem

Çalışmamız, dâhil edilen bireylere uygulanan aşağıdaki değerlendirmeleri kapsamaktadır;

3.2.1. Fizik Muayene

İlk olarak yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, dominant el bireyler veya aileye sorularak kaydedildi. Vücut kütle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı/boy² (kg/m²) formülünden hesaplandı (101). Bireyler ve aileden detaylı hikâye alındı. Bireylerin hastalıklarına eşlik eden semptomlar ve sorunlar sorgulandı (102). Karaciğer hastalığı, kemik hastalığı, bulantı/kusma, gastroözefajiyal reflü, AGT, KFİD, sinüzit, bronşektazi, astım, parmaklarda çomaklaşma, nazal polip, distal intestinal obstrüksiyon sendrom, pankreatit ve kolestazis hastalıkları varlığı sorgulandı. Anne ve baba arasında akraba evliliği varlığı, son bir yıl içinde hastaneye başvuru sıklığı ve alevlenme sebebi ile hastanede kalma sayıları, balgam çıkarmak amacıyla yapılan tedaviler, kullandıkları ilaçlar ve günlük sıklıkları, evde kan glukoz takibi yapma durumu, insülin kullanım varlığı, günde yapılan insülin miktarı, insülin yaptığı vücut bölgesi, bolus insülin alma miktarı, KF tanısını aldığı yaşı, KF tanısı koymak amacıyla yapılan ter testi sonucu, bireyin kendisinden, aileden alınan hikaye ve dosya bilgilerinden alınarak kaydedildi.

3.2.2. Semptomların Değerlendirilmesi

KF'ye sıklıkla semptom olarak öksürük ve balgam eşlik etmektedir ve hastalığa ek yükler getirmektedirler (103). Öksürük varlığı, balgamlı veya kuru öksürük varlığı, öksürüğün mevsimi ve öksürüğün şiddeti sorgulandı. Balgam şikayeti varlığı, her gün balgam çıkarımının olması, çıkarılan balgamın miktarı ve dansitesi sözel olarak sorgulandı. Subjektif değerlendirme olarak kabul edildi.

3.2.3. Fonksiyonel Kapasite Değerlendirmesi

6 Dakika Yürüme Testi

6DYT, submaksimal bir egzersiz testidir. Çalışmada 6DYT Avrupa Solunum Derneği'nin 2014 yılında yayımladığı rehber temel alınarak yapıldı (104). Test 28 metrelik koridorda yapıldı. Bireylerden spor ayakkabı ve rahat kıyafetler giymesi istenildi. Bireylere testte başlamadan önce (testin altı dakika süreceği, nefes darlığı ve yorgunluk sebebiyle dinlenmek isterse durabileceği fakat sürenin durdurulmayacağı hakkında ve her dakika sonunda süre hatırlatılacağı ve standart cesaretlendirme olarak “İyi gidiyorsun devam et” denileceği) gibi gerekli bilgilendirmeler yapıldı. 6DYT'nin uygulanması Şekil 3.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. 6 dakika yürüme testi

Testler öncesi ve sonrasında kalp atım hızı (Onrhythm 110 black, Çin), oda havasında transkütanöz oksijen saturasyonu (JPD-500E, Shenzhen Jumper Medical Equipment Co. Ltd, Guangdong, Çin), ve kan basıncı (M2 basic HEM7120-E; Omron Healthcare Co. Ltd, Japonya) aletleri ile ölçülerek kaydedildi. Testler öncesi ve sonrasında dispne, genel yorgunluk ve quadriceps femoris kas yorgunluğu modifiye Borg skalası'na göre değerlendirildi. Altı dakika süresince kalp hızı ve oksijen saturasyon takibi yapmak amacı ile kalp hızı monitörü ve saturasyon aleti bireylerde takılı bırakıldı. Bireylerden test sırasında her dakika sonunda kalp hızı ve oksijen saturasyonu kaydedilmek amacı ile bildirmesi istenildi. Teste başladığında bireylerden

koşmaması gerektiği fakat olabildiğince hızlı bir şekilde yürümesi istenildi (104). Kan basıncının ölçülmesi Şekil 3.2.A.'da, oksijen saturasyonunun ölçülmesi Şekil 3.2.B.'de kalp hızı monitörü ile kalp hızının ölçülmesi Şekil 3.2.C.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.2.A. Kan basıncının ölçülmesi, **B.** Oksijen saturasyonunun ölçülmesi, **C.** Kalp hızı monitörü ile kalp hızının ölçülmesi

Test sonunda bireylerin yaptığı tur sayısı hesaplandı ve toplam mesafe metre cinsinden kaydedildi (104). Testte ölçülen en yüksek kalp hızı maksimum kalp hızına bölündü ve 100 ile çarpılarak testte maksimal kalp hızının yüzde kaçına ulaştığı hesaplandı. Çocuklarda yaş ve cinsiyete göre beklenen değeri hesaplamak amacı ile

Kızlarda; 6DYT mesafesi= $526,79 + [\text{egzersizle kalp hızı değişimi} * 1,66] + [\text{boy (cm)} * 0,62]$ m.

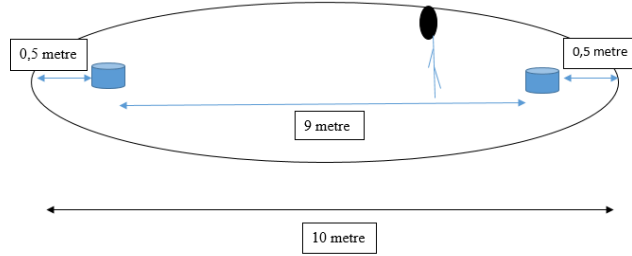
Erkeklerde; 6DYT mesafesi= $554,16 + [\text{egzersizle kalp hızı değişimi} * 1,76] + [\text{boy (cm)} * 1,23]$ m.

formülleri kullanıldı (105). Elde edilen formül ile toplam mesafe beklenen mesafeye oranlanarak yüzde değer elde edildi.

Artan Hızda Mekik Yürüme Testi

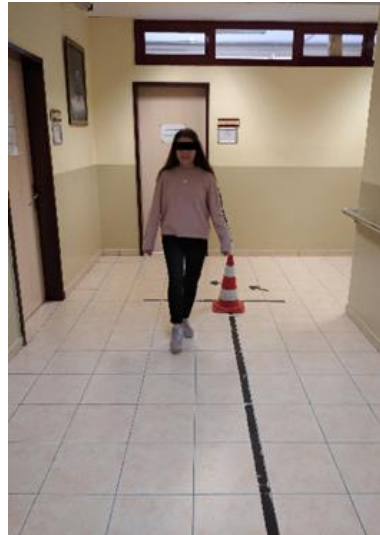
Artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT), maksimal bir saha testidir. Egzersiz kapasitesini değerlendirmeyi sağlayan maliyeti fazla olmayan bir testtir. Test 15 seviyeden oluşmaktadır ve toplam maksimum mesafe 1500 m'dir. Şekil 3.3.'de

gösterildiği gibi test 10 m'lik mesafede yapılmaktadır 9 m aralıklı olarak yerleştirilen iki koni etrafında yapılmaktadır.



Şekil 3.3. Artan hızda mekik yürüme testi şeması.

Test sırasında kişilerin duyabileceği yükseklik düzeyinde, yürüme hızlarını ayarlamak için CD çalardan sinyal uyarıları verilmektedir. Test 1,8 km/saat (0,50 m/sn) ile başlar ve her başarılı seviye sonunda hızı 0,6 km/saat (0,17 m/sn) olacak şekilde uyarıların sıklığını artırır. Bireylerden uyarı sesine kadar iki koni arasındaki mesafeyi kat etmesi istenilir. Kişiler iki defa uyarı verinceye kadar turu tamamlamada başarısız olursa, nefes darlığı ve yorgunluk yaşadığında test bitirilir. Sonuç olarak kişilerin tamamladığı mekik sayısı ve toplam kaydedilir (106). AHMYT uygulanması Şekil 3.4.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.4. Artan hızda mekik yürüme testi.

Testi ilk defa yapan bireyler için 30 dk dinlenme arası verilerek tekrarlı iki test yapılır (107). Çalışmada bireylerden spor ayakkabı ve yürüme hızlarının etkilemeyecek

rahat kıyafetler giymeleri istendi. Test hakkında (dışarıdan uyarı verilerek yapılan bir test olduğu, her seviye sonunda hızını artırması gerektiği, her uyarı sesine kadar diğer konin kenarına gelmesi gerektiği vb.) detaylı bilgilendirme yapıldı. Bireylerin teste başlamadan, test bitiminde, toparlanma birinci, üçüncü ve beşinci dakikalarında kalp atım hızı, oda havasında transkütanöz oksijen saturasyonu düzeyi, dispne, genel yorgunluk ve quadriceps femoris kas yorgunluğu kaydedildi. Ek olarak bireylerin test sırasında kalp atım hızı ve oksijen saturasyonu takibi yapıldı. Test esnasında ölçülen en yüksek kalp hızı maksimum kalp hızına bölünerek testte maksimal kalp hızının yüzde kaçına ulaştığı hesaplandı. Test bitiminde tamamlanan tur sayısı ve toplam mesafe metre cinsinden istatistiksel değerlendirme için kaydedildi (106). Çocuklarda cinsiyete göre beklenen değer hesabı;

AHMYT beklenen mesafe: $845,559 + (\text{cinsiyet} * 193,265) + (\text{yaş} * 47,850) - (\text{VKİ} * 26,179)$

formülü kullanarak hesaplandı. Denklemden elde edilen veri ile toplam mesafe/beklenen mesafe hesaplanarak yüzde değer elde edildi.

Oksijen tüketimi; $\text{VO}_2 \text{ (mL/kg/dk)} = 20,301 + 0,019 \times \text{AHMYT mesafesi (m)}$

formülü ile hesaplandı. Bu hesaplama ile AHMYT ve kardiopulmoner egzersiz testi (KPET) oksijen tüketimi ölçümü arasında fark olmadığı belirtilmiştir (109). İki defa test yapılmış olan bireylerde en başarılı olan test sonucu istatistiksel analizdele kullanıldı.

3.2.4. Solunum Fonksiyon Testi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin akciğerlerini değerlendirmek amacı ile solunum fonksiyon testi (SFT) yapıldı. Değerlendirmeler Amerikan Solunum Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin yayımladığı rehberler temel alınarak yapıldı (110). Test sırasında Şekil 3.5.A.'daki taşınabilir spirometre (Spirodoc; MIR, Roma, İtalya) ile ölçümler gerçekleştirildi. Test bireyler sırtı destekli sandalyede oturur pozisyonunda iken yapıldı. Test sırasında kişilerden maksimum inspirasyon yapması istendi. Bireylerden maksimum inspirasyondan sonra türbinli silindirik girişe

takılı olan karton ağızlığı ağzının kenarlarında boşluk kalmayacak şekilde yerleştirmesi istendi. Bireylerin burnundan ekspirasyon süresi boyunca hava kaçıışı olmaması amacı ile burun klips yardımı ile kapatıldı. Hızlı bir şekilde ve altı saniye boyunca nefesini boşaltması istendi (110). Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi Şekil 3.5.B.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.5.A. Taşınabilir Spirometre, **B.** Solunum Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Yapılan SFT'de, fonksiyonel vital kapasite (FVC), FEV₁, tepe akım hızı (PEF), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volümün, zorlu vital kapasiteye oranı (FEV₁/FVC), zorlu ekspiratuvar volümün % 25 ve % 75 akım hızı değeri (FEF_{%25-75}) değerlendirildi (110). Solunum fonksiyon testi parametreleri litre ve yüzde olarak ifade edildi. Ardışık olarak, kabul edilebilecek üç ölçüm yapıldı. Klinik olarak daha iyi olan test istatistiksel değerlendirme amacı ile kabul ve kaydedildi.

3.2.5. Solunum Kas Kuvveti

Çalışmada KF'li bireylerin inspiratuvar ve ekspiratuvar kas kuvveti Şekil 3.6.A.'daki taşınabilir ağız basınç ölçüm cihazı (Micro MPM; Micro Medical Ltd. Rochester, İngiltere) ile ölçüldü. Ölçümler ATS/ERS'nin yayımladığı rehberler temel alınarak yapıldı. Maksimum inspiratuvar basınç (MİP) ölçümü bireyler kalça, diz 90° ve gövde dik olacak şekilde oturur pozisyonda yapıldı. Bireylerden rezidüel volüme kadar akciğer içindeki havayı boşaltması istenildi. Nefes alma esnasında burundan hava girişi olmaması için buruna klips takıldı. Bireylerden maksimum inspirasyon yapmaları istenildi. Maksimum ekspiratuvar basınç (MEP) ölçümü sırasında kişi kalça, diz 90° ve gövde dik olacak şekilde oturur pozisyonda iken yapıldı. Ölçüm sırasında kişilerden total akciğer hacmi kadar nefes alması istenildi. Burundan hava kaçağı olmaması amacı ile klips takıldıktan sonra kişiden maksimum efor ile ekspirasyon

yapması istenildi. Ölçümler sırasında bireylerin hava birikmemesi amacı ile yanakları tutuldu. Her iki değerlendirme için aralarında % 5'den fazla fark olmayacak şekilde ölçümler en az yedi defa tekrarlandı ve kaydedildi (111). En yüksek değer istatistiksel amaç ile kullanıldı. Solunum kas kuvvetinin değerlendirilmesi Şekil 3.6.B.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.6.A. Taşınabilir ağız basınç ölçüm cihazı, **B.** Solunum kas kuvvetinin değerlendirilmesi.

Solunum kas kuvvetinin çocuklarda yaş ve cinsiyete göre beklenen değerlerini hesaplamak amacı ile,

Kızlarda MİP (cmH₂O): $-33,854 - (1,814 \times \text{yaş}) - (0,004 \times \text{boy}_{(\text{cm})} \times \text{vücut ağırlığı}_{(\text{kg})})$

MEP (cmH₂O): $17,066 + (7,22 \times \text{yaş})$

Erkeklerde MİP (cmH₂O): $-27,020 - (4,132 \times \text{yaş}) - (0,003 \times \text{boy}_{(\text{cm})} \times \text{vücut ağırlığı}_{(\text{kg})})$

MEP (cmH₂O): $7,619 + (7,806 \times \text{yaş}) + (0,004 \times \text{boy}_{(\text{cm})} \times \text{vücut ağırlığı}_{(\text{kg})})$

formülleri kullanılarak hesaplandı (112).

3.2.6. Münih Fiziksel Uygunluk Testi

Çalışmada fiziksel uygunluğu değerlendirmek amacı ile Münih fiziksel uygunluk testi (MFUT) bataryası seçildi. Test bataryası, vertikal sıçrama, top sektirme, öne eğilme, basamak testi, hedef tutturma ve asılma içeren altı farklı parametreden oluşmaktadır. Çocuklarda, patlayıcı güç, kuvvet, dayanıklılık, esneklik, hız, denge ve

koordinasyon gibi fiziksel uygunluğun önemli parametrelerini değerlendirmek amacı ile MFUT güvenilir ve kullanışlı bir test bataryasıdır. Tüm testler tamamlandıktan sonra yaşa ve cinsiyete göre alması gereken t puanları hesaplanır. Elde edilen t değerleri toplanır. Toplam puan altıya bölünerek MFUT puanı hesaplanır. Sonuç olarak kişiselleştirilmiş fiziksel uygunluk seviyesi belirlenir. Beş kategoride (≤ 35 yetersiz, 36-45 yeterli, 46-55 tatmin edici, 56-65 iyi ve ≥ 66 çok iyi) şeklinde sıralanır. Değerlendirmeler sırasında yaptıkları performanslar ve sonundaki toplam puan kaydedildi (113).

Vertikal Sıçrama Testi

Koordinasyon ve kondisyon becerilerinin (reaksiyon gücü, çeviklik, patlayıcı güç, esneklik) ölçülmesini sağlar. Bireylerden, duvara yüzü dönük, duvara yaklaşmaları ve topukları yerden kalkmadan dominant elleri ile uzanabildikleri en yüksek noktaya uzanmaları istenildi. Parmak uçlarının uzandığı en uç nokta santimetre (cm) cinsinden kaydedildi. Duvardan 20 cm uzaklaşarak dominant taraflarını duvara dönmeleri ve zıplayabildikleri en yükseğe zıplayarak dominant elleri ile duvara dokunmaları istenildi. Tek bir sıçrama hakkı verildi. Sıçrama sonunda en yüksek mesafe cm cinsinden kaydedildi. Duvarda dokunduğu en yüksek yer ile ilk ölçülen yer arasındaki fark cm cinsinden kaydedildi. Testin uygulanması Şekil 3.7.A.'da gösterilmektedir.

Top Sektirme Testi

Koordinasyon becerilerinin ölçülmesini sağlayan fiziksel uygunluğun alt parametresidir. Bireylerden, basamak üzerinde gövdeleri dik ve bacakları omuz genişliğinde olacak şekilde açık durarak iki eli ile topu 30 sn boyunca sektirmeleri istenildi. Topu sektirme sırasında elinden kaçırdığında hemen geri verildi. Elinde kaçırdığı toplar kaçırma sayısı olarak kaydedildi. Fakat toplam puana dahil edilmedi. 30 sn içerisinde yapılan tekrar sayısı kaydedildi. Testin uygulanması Şekil 3.7.B.'de gösterilmektedir.

Öne Eğilme Testi

Fiziksel uygunluğun esnekliği değerlendiren alt parametresidir. Bireylerden, bacakları bitişik olacak şekilde basamağın üzerinde durmaları istenildi. Bireylerden dizlerini bükmeden öne doğru eğilmesi ve en az iki saniye parmak uçları ile ulaşabildiği en son noktada durması istenildi. Basamağın kenarı sıfır noktası kabul edildiğinden bir mezura yardımı ile basamağın üzerinde kalan ölçümler negatif cm, altında olan ölçümler pozitif cm cinsinden puanlanarak toplam puana dahil edildi. Testin uygulanması Şekil 3.7.C.'de gösterilmektedir.

Basamak Testi

Kondisyon becerilerinin ölçülmesini sağlayan bir testtir. Bireylerin teste başlamadan önce istirahat kalp atım hızı kaydedildi. Bir dakika içerisinde 40 defa basamağa inip çıkmaları istenildi. Dakikada yapmaları gereken 40 tekrar ritmini kaçıran bireylerin yapabildikleri kadar hızlı yapmaya devam etmeleri istenildi. Test bitiminde ve test bitiminden iki dakika sonra istirahat kalp atım hızı tekrar kaydedildi. Test bitiminden iki dakika sonra toparlanma kalp atım hızından, teste başlamadan önceki istirahat kalp atım hızı çıkarılarak elde edilen fark, sonuç ölçümü olarak kaydedilerek toplam puanlamaya dahil edildi. Testin uygulanması Şekil 3.7.D.'de gösterilmektedir.

Hedef Tutturma Testi

Koordinasyon becerilerini ve kuvveti ölçülmeyi sağlayan testtir. Bireylerden, hazırlanmış olan fırlatma platformunda hedef çizgiden üç m geride olacak şekilde platformun ucunda, dominant ellerine 500 gr ağırlığında olan kum torbası verilerek durması istenildi. Sırasıyla 1-2-3-2-1 puanlık art arda eşit bölmelere ayrılmış beş karoya atması, özellikle de kum torbasını ortada bulunan üç puanlık karoya atması istenildi. İki deneme atışı hakkı verildikten sonra beş atış yapmaları istenildi. Kum torbasının üzerine düştüğü bölmenin puanı alınır ve çizgiye gelen atışlar yarım puan olarak değerlendirilir. Testin uygulanması Şekil 3.7.E.'de gösterilmektedir.

Asılma testi

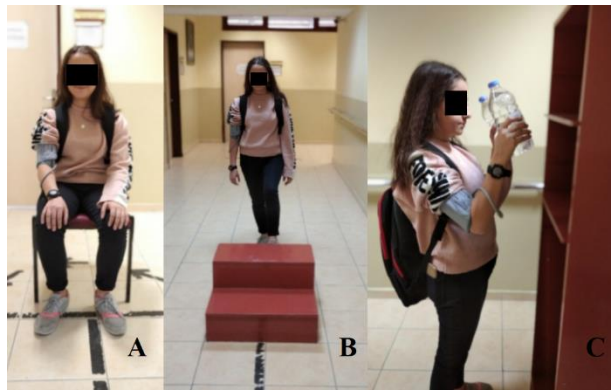
Duvarda sabitlenmiş olan bir bar ile yapılan bir testtir. Kol kaslarının enduransını değerlendirmek amacı ile yapılmaktadır. Bireylerin topukları yerden kalkmayacak şekilde ellerinin uzanabildiği en yüksek bar seviyesini belirlendi. Çene bar hizasının üzerine çıkıncaya kadar yükselmesi amacı ile basamağa tırmanmasına izin verildi. Teste başlanıldığında çene barın altına düşmeyecek şekilde, bara yaslanmadan ve sadece olabildiğince uzun süre barı tutmaya çalışması istenildi. Dayanabildiği maksimum süre kaydedildi. Süre, gözler tuttuğu barın altına indiğinde sonlandırıldı. Asılı kalma süresi saniye cinsinden kaydedildi ve toplam puanlamaya dahil edildi. Testin uygulanması Şekil 3.7.F.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.7.A. Vertikal sıçrama testi, **B.** Top sektirme testi, **C.** Öne eğilme testi, **D.** Basamak çıkma testi, **E.** Hedef tutturma testi, **F.** Asılma testi.

3.2.7. Glittre Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi

Çalışmada bireylerin GYA performansları Glittre GYA ile değerlendirme yapılarak değerlendirildi. Glittre GYA testi sırt çantası taşıma, oturma, sandalyeden kalkma, basamak çıkıp inmek ve üst ekstremiteler ile obje taşıma değerlendirme içermektedir. Glittre GYA testi KOAH olan bireyleri değerlendirmek amacı ile geliştirilmiştir. Glittre GYA testi günlük yaşamdaki aktiviteleri ve fonksiyonel durumu değerlendiren objektif bir testtir (114). Test başlamadan önce bireylerden rahat kıyafet ve spor ayakkabı giymesi istenildi. Bir sandalye, üç adet ağırlık, üç bölmeli raf ve üç basamaklı merdivenden oluşan ekipmanlar gereklidir. Sandalye ve raf arasında 10 m'lik mesafede yerleştirilir. Beşinci metreye basamak yerleştirilir. Sırt destekli sandalyede oturma ile bireylere bilgilendirme yapılarak başlandı. Yaşlara göre ayarlanmış olan ağırlıklardaki sırt çantaları bireylerden sırtına takılması istenildi (115). Sırt destekli sandalyede oturma pozisyonunda test başlar. Bireylerden oturduğu yerden hızlıca kalkar (Şekil 3.8.A), basamaktan hızlıca çıkıp iner (Şekil 3.8.B), devamında üç raflı dolabın orta rafında bulunan üç ağırlığı sırası ile üst, orta, aşağı ve tekrar orta rafta yer değiştirir (Şekil 3.8.C). Sonra hızlıca geri basamaktan çıkıp inerek gelir sandalyeye oturması istenildi. Test beş tekrarlı olarak yapıldığı için turu bitirdikten sonra sandalyeye oturdu ve hemen geri kalktı.



Şekil 3.8.A. Oturduğu yerden kalkma, **B.** Basamaktan hızlıca çıkıp inme, **C.** Cisimlerin yer değiştirilmesi.

Testten önce ve sonra bireylerin kan basıncı, SpO₂ değeri ve kalp atım hızı kaydedildi. Ek olarak dispne, genel yorgunluk ve quadriceps kas femoris yorgunluğu modifiye Borg Ölçeği'ne göre değerlendirildi ve kaydedildi. Her turun ve beş turun tamamlama süresi kaydedildi (115, 116).

3.2.8. Periferal Kas Kuvveti Değerlendirmesi

Quadriceps Femoris Kas Kuvveti

Bireylerin periferal kas kuvvetini değerlendirmek amacı ile diz ekstansör kas kuvveti değerlendirildi. Taşınabilir dijital kas kuvvet testi aleti (01165 manuel muscle tester, Lafayette Instrument Co. Lafayette, ABD) ile ölçümler gerçekleştirildi. Ölçümler bireyler yatak kenarında diz 90° bükülü pozisyonda olacak şekilde oturma pozisyonunda yapıldı. Diz ardı çukuru ve yatak arasındaki boşluk havlu konularak dolduruldu. Bireylerden kuvvet yayılımı olmaması amacı ile ellerini göğüs üstünde çaprazlanmış şekilde gövdesi dik olacak şekilde oturması istendi. Teste başlanıldığında, diz bükülü pozisyondan düz hale getirmesi istendi. Testi yapan kişi ayak bileğinin biraz üstünden kuvvet uygulayarak, düz olan dizin kuvvetini yenmek amacı ile aşağı doğru itmeye çalışarak diz ekstansör kas kuvveti ölçüldü. Testin uygulanması Şekil 3.9.'da gösterilmektedir.



Şekil 3.9. Quadriceps femoris kas kuvvetinin ölçülmesi.

Kas testi sağ ve sol taraf için üç kez tekrarlandı. Sonuçlar kilogram (kg) ve Newton (N) cinsinden kaydedildi. Test sonunda elde edilen değerlerden en yüksek değerler istatistiksel değerlendirmede kullanılmak için belirlendi (117). Yaş ve cinsiyete göre beklenen değerlerden bireylerin kuvvetinin yüzdesi hesaplandı (118).

El Kavrama Kuvveti

El kavrama kuvveti (EKK) değerlendirilmeleri (Jamar Hydraulic Hand Dynamometer, Cedarburg, İngiltere) el dinamometresi ile yapıldı. Test sırasında, bireyler sırtı dik olacak şekilde desteksiz oturması istenildi. Üst ekstremitel kol ve gövde arasına havlu konularak bireylerin kolunu gövde yanında sabit tutması, ön kol nötral pozisyonda, dirsek 90° bükülü ve el bileği nötral pozisyonda olacak şekilde tutması istendi bireyler bu pozisyonda otururken ölçümler yapıldı. Testin uygulanması Şekil 3.10.'da gösterilmektedir.



Şekil 3.10. El kavrama kuvvetinin ölçülmesi

Dominant ve dominant olmayan her iki üst ekstremitel için ölçümler üçer kez tekrar edilerek yapıldı. Her iki taraf için üç ölçümün ortalaması alındı. Sonuçlar kilogram (kg) ve Newton (N) cinsinden kaydedildi (119). El kavrama kuvvetinin yaş ve cinsiyette dominant ve nondominant el için beklenen değerleri

Erkeklerde, Nondominant $-7,15 + 1,97 (\text{yaş}) + 0,17 (\text{vücut ağırlığı})$

Dominant $-7,95 + 2,04 (\text{yaş}) + 0,20 (\text{vücut ağırlığı})$

Kızlarda, Nondominant $-2,18 + 1,34 (\text{yaş}) + 0,13 (\text{vücut ağırlığı})$

Dominant $-2,73 + 1,44 (\text{yaş}) + 0,14 (\text{vücut ağırlığı})$

formülleri kullanarak ve bireylerin kavrama kuvveti hesaplandı (119). İstatistiksel analiz için beklenen değerin yüzdesi hesaplandı (120).

3.2.9. Fiziksel Aktivite Değerlendirilmesi

Fiziksel aktivite düzeyini değerlendirmek için çocuklar üzerinde güvenilirlik ve geçerlik çalışması yapılmış “Bouchard Üç Günlük Fiziksel Aktivite Anketi” kullanıldı. Dr. Claude Bouchard tarafından geliştirilen Üç Günlük Fiziksel Aktivite Anketi bireylerin hafta içi ve hafta sonu bir gün boyunca yaptığı aktivitelerini sorgular. Ankette, beş sütun vardır. İlk sütun, günün saatlerini belirten sıfırdan 23’e kadar sayılar, saatlerin yanında ise “0-15, 15-30, 30-45, 45-60” şeklinde bir saatin çeyreklerini temsil eden dört sütun bulunur. Katılımcı ankette bulunan aktivite sınıflamasını dikkate alarak çeyrek zaman diliminde yaptığı aktiviteye karşılık gelen kodu kutucuğa yazar. Katılımcıya doldurulacak 24’er saatlik üç form ve yapılan aktivitelerin cinsine göre doldururken kullanılacak kodu verildi ve detaylı bilgilendirme yapıldı. Yirmi dört saatlik süre kaydedileceğinden, anket bir gün içinde yapılabilecek hemen hemen tüm aktiviteleri içermektedir (121). Bireylerden “Bouchard Fiziksel Aktivite Anketi” iki ardışık hafta içi günü ve bir hafta sonu günü doldurulması istenildi. Ankette bireylerden üç günlük kayıt (iki hafta içi, bir hafta sonu) tutması istenildi. Her saat 15 dk’lık aralara bölünmüştür ve bireylerden 15 dk’lık süre içerisinde yaptığı aktiviteleri yazması istenildi. Enerji hesaplama skalasına göre aktiviteler 1-9 kategoriye ayrılmaktadır. Bazal metabolik oran (BMO) hesaplamak için Harris-Benedict’in formülü kullanıldı (121):

$$\text{Erkek: BMO} = 88,362 + (4,799 * \text{boy}) + (13,397 * \text{vücut ağırlığı}) - (5,677 * \text{yaş})$$

$$\text{Kız: BMO} = 447,593 + (3,098 * \text{boy}) + (9,247 * \text{vücut ağırlığı}) - (4,33 * \text{yaş})$$

Boy (cm), vücut ağırlığı (kg), yaş (yıl).

Fiziksel aktivite düzeyi, elde edilen üç günlük toplam enerji tüketiminin ortalamasının BMO’ya bölünmesi ile elde edildi. Elde edilen sonuç ile fiziksel aktivite düzeyleri inaktif, sınırlı aktif ve fiziksel aktif olarak gruplandı (122).

3.2.10. Anaerobik Gücün Değerlendirilmesi

Anaerobik gücün değerlendirilmesi amacı ile vertikal sıçrama testi kullanıldı. Testin yapılışı MFUT bölümünde anlatılmaktadır. Ortalama ve zirve gücü hesaplamak için

$$\text{Zirve güç (W)} = 61.9 \times \text{VS (cm)} + 36.0 \times \text{vücut ağırlığı (kg)} + 1822$$

$$\text{Ortalama güç (W)} = 21.2 \times \text{VS (cm)} + 23.0 \times \text{vücut ağırlığı (kg)} - 1393$$

formülleri kullanarak hesaplandı (123).

3.3. Çalışma Basamakları

10-18 yaş arasında olan KF'li bireyler Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü'ndeki kontrollerinden sonra yönlendirme ile Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'ne geldi. Kan glukoz değerlerine göre gruplanarak gönderilen bireylere öncelikle dinlenmeleri ve klinik durumları hakkında bilgi alınabilecek bir dinlenme süresi verildi. Ardından demografik bilgileri, KF'ye eşlik eden hastalık ve semptomları, kullandığı ilaçları sorgulandı. Sırası ile oturma pozisyonunda SFT, MİP, MEP, Quadriceps femoris kas kuvveti, el kavrama kuvveti ölçüldü. Sonra KF olgular kalp hızı monitörü takılarak ayaktaki egzersizler için hazırlandı. MFUT sırası ile vertikal sıçrama, top sektirme, öne eğilme, basamak testi, hedef tutturma ve asılma test parametreleri gerçekleştirildi. Bu testlerden sonra bireylere dinlenme arası verildi. Ortamın hazırlanması ve KF'li bireye bilgilendirme yapıldıktan sonra Glitre GYA testi yapıldı. Vitalleri toplanması amacı ile tekrar dinlenme arası verildi. Sonrasında 6DYT yürüme testi yapıldı ve tekrar dinlenme molası verildi. En son ise AHMYT yapıldı. Testler arasında vitallerin toplanması için verilen en az 30'ar dk aralarda ise hastaların egzersiz alışkanlıkları sorgulandı, eğitim programları çizildi ve öğretildi, GYA ile ilgili bazı dispne azaltma pozisyonları gibi pratik bilgiler öğretildi. Fiziksel aktivite anketi de eve ödev olarak verildi. Doldurulan anketin bilgileri iletişim ağı sayesinde alındı. Verilen egzersiz eğitimlerinin takipleri aralıklı olarak sürdürülmektedir.

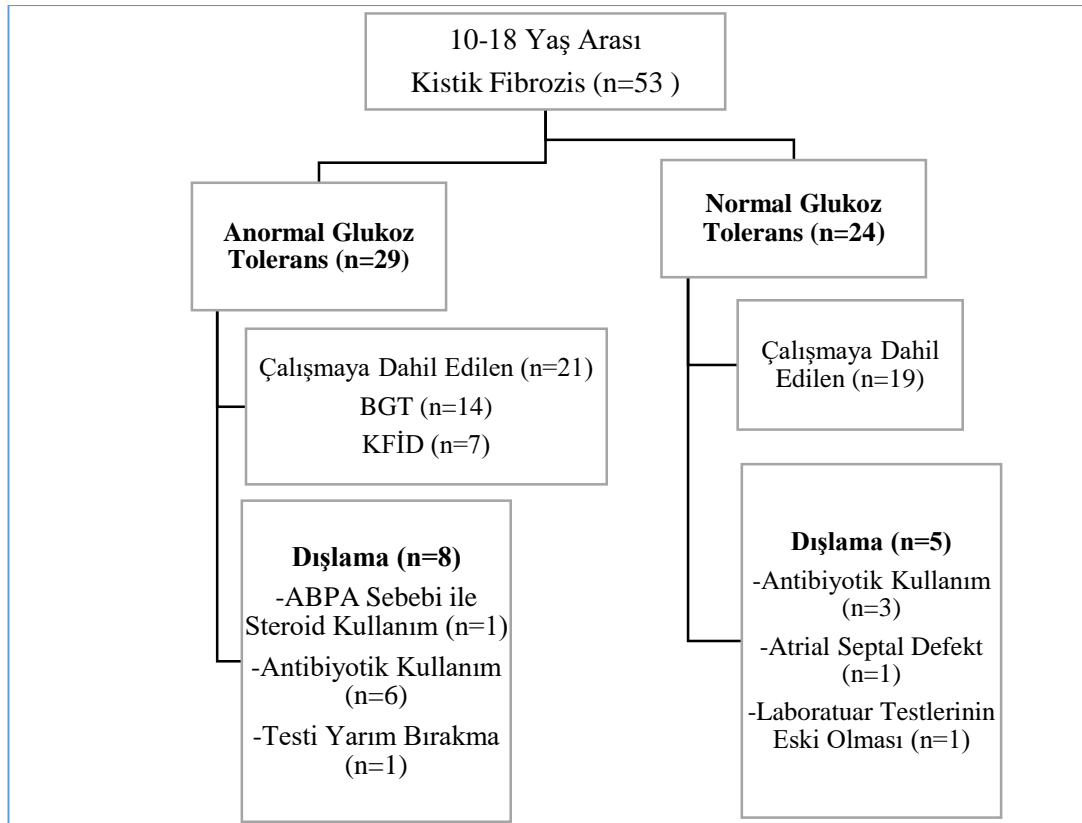
3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22. versiyonu (IBM Inc, New York, ABD) kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için normal dağılım Shapiro Wilk testi, histogram ve normal dağılım grafikleri aracılığıyla incelendi. İki grup arasındaki farkı değerlendirmek amacı ile normal dağılan sayısal verilerde Student t test, normal dağılmayan sayısal veriler için Mann Whitney u test, kategorik veriler için Ki-Kare testi yapıldı. İlişki analizi yapabilmek için Sperman Korelasyon testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenlerde ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerde yüzde-frekans olarak verildi. Yanılma olasılığı $p < 0,05$ olarak alındı.

Korelasyon düzeyleri, 0,00-0,19 arası, ilişki yok veya önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki olarak, 0,20-0,39 zayıf (düşük düzeyde) ilişki şeklinde, 0,40-0,69 arası orta düzeyde ilişki, 0,70-0,89 arası kuvvetli (yüksek düzeyde) ilişki ve 0,90-1,00 çok kuvvetli düzeyde ilişki olarak nitelendirildi (124).

4. BULGULAR

Çalışmada 10-18 yaş arası 53 KF tanıılı birey değerlendirildi. NGT-KF grubu için 24, AGT-KF grup için 29 (21 BGT, 8 KFİD) birey değerlendirildi. NGT grubunda üç bireyin aktif oral antibiyotik kullanması, bir bireyin atrial septal defekti olması, bir bireyin ise laboratuvar testlerinin eski olması sebebi ile toplamda beş birey dışlandı ve analize 19 birey dahil edildi. AGT grubunda ise altı bireyin aktif antibiyotik kullanıyor olması, bir bireyin ABPA'sı için steroid kullanıyor olması, bir bireyinde testi devam ettirmesi gerekçeleri ile toplamda sekiz birey dışlandı ve analiz için 21 bireyin sonuçları kabul edildi. Çalışmanın akış diyagramı Şekil 4.1.'de sunulmuştur.



Şekil 4.1. Çalışma akış şeması.

Tablo 4.1. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik		AGT-KF (n=21) $\bar{X}\pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X}\pm SS$	t/z/ χ^2	p
Yaş (yıl)		14,43±2,16	14,05±2,07	-0,561 [§]	0,578
Cinsiyet	E n (%)	10 (% 47,6)	9 (% 47,4)	0,000 [¶]	0,987
	K n (%)	11 (% 52,4)	10 (% 52,8)		
Boy (cm)		154,90±11,77	161,11±13,74	1,537 [§]	0,133
Boy z skor		-0,96±1,42	0,28±1,22	2,934 [§]	0,006*
Vücut ağırlığı (kg)		45,85±12,04	48,97±13,73	0,767 [§]	0,448
Vücut ağırlığı z skor		-1,35±1,70	-0,59±1,33	1,559 [§]	0,127
VKİ (kg/m ²)		18,83±3,24	18,53±3,03	-0,230 [°]	0,818
VKİ z skor		-0,67±1,76	-0,87±1,21	-0,407 [§]	0,686
VKİ (kg/m ²)		n	%	n	%
<18,5 altı		13	61,9	13	68,4
18,5-25		7	33,3	5	26,3
>25 üstü		1	4,8	1	5,3
				0,186 [¶]	0,666

*p<0,01. [§]Student t Testi-[°]Mann Whitney U Testi. [¶]Ki Kare Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. E: Erkek, K: Kız. VKİ: Vücut Kütle İndeksi.

Tablo 4.2. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların boy, vücut ağırlığı ve vücut kütle indeksi persentil değerlerinin karşılaştırılması

Persentil		AGT-KF (n=21)		NGT-KF (n=19)		χ^2	p
		n	%	n	%		
Boy (%)	<25	11	52,4	3	15,8	7,124	0,058
	25-50	4	19	3	15,8		
	50-75	4	19	8	42,1		
	>75	2	9,5	5	26,3		
Vücut ağırlığı (%)	<25	14	66,7	8	42,1	1,348	0,313
	25-50	2	9,5	5	26,3		
	50-75	2	9,5	1	5,3		
	>75	3	14,3	5	26,3		
VKİ (%)	<25	12	7,1	11	57,9	6,679	0,078
	25-50	1	4,8	4	21,1		
	50-75	5	23,8	0	0		
	>75	3	14,3	4	21,1		

χ^2 : Ki Kare Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. VKİ: Vücut Kütle İndeksi.

Tablo 4.3. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların tanı ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	AGT-KF (n=21)	NGT-KF (n=19)	t/z	p
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
Ter testi (mEq/L)	112,62±34,54	122,11±93,32	-0,786 ^o	0,432
Hastalık süresi (yıl)	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	0,819 [§]	0,418
	13,00 (11,75-15,50)	13,00 (10,75-14,75)		

[§]Student T Testi, ^oMann Whitney U Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık.

AGT-KF grubu olguların ebeveynlerinde akraba evliliği görülme sıklığı 10 (% 47,6) ve NGT-KF grubu olgularda beş (% 26,3)'ti. AGT-KF grup olgularda yedi (% 33,3) olguda KFİD bulunmaktadır.

Tablo 4.4. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastalarda eşlik eden durumların dağılımının karşılaştırılması

Özellikler	AGT-KF (n=21)		NGT-KF (n=19)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Kemik mineral yoğunluğunda azalma	2	9,5	1	5,3	0,267	0,538
Astım	6	28,6	2	10,5	2,118	0,241
Bronşektazi	2	9,5	0	0	2,673	0,488
Sinüzit	7	33,3	6	31,6	0,014	0,906
Nasal polip	6	28,6	6	31,6	0,043	0,836
Çomak parmak	13	61,9	4	21,1	6,812	0,009**
Karaciğer hastalığı	11	52,4	8	42,1	0,442	0,516
Distal istestinal obstrüksiyon sendrom	9	42,9	3	15,8	3,480	0,062
Pankreatit	1	4,8	2	10,5	0,483	0,596
Kolestazis	12	57,1	4	21,1	5414	0,020*
Gastroözefajiyal reflü	4	19	2	10,5	0,580	0,664

**p<0,01, *p<0,05. χ^2 : Ki Kare Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis.

Tablo 4.5. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların kullandıkları ilaçların dağılımının karşılaştırılması

Kullanılan ilaçlar	AGT-KF (n=21)		NGT-KF (n=19)		z	p	
	n	%	n	%			
Pankreatin karışımları	20	95,2	18	94,7	-0,072	0,943	
Dornaz alfa	20	95,2	18	94,7	-0,072	0,943	
Dekas (A, D, E, K multivitamin ve mineral desteği)	19	90,5	16	84,2	-0,591	0,555	
Hipertonik salin	3	14,2	3	15,8	-0,131	0,896	
Salbutamol	5	23,8	2	10,5	-1,090	0,276	
Ursodeoksikolik asit	12	57,1	4	21,1	-2,297	0,022*	
Mannitol	2	9,5	0	0	-1,363	0,173	
Diğer ilaç	Beta bloker	2	9,5	0	0	-0,084	0,933
	Lansoprazol	2	9,5	0	0		
	Salmeterol+Flutikazon	1	4,8	0	0		
	Valporik Asit	0	0	1	5,3		

*p<0,05. z: Mann Whitney U Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis.

Tablo 4.6. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların mutasyon bilgileri ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılması

Mutasyon özellikleri		AGT-KF (n=21)		NGT-KF (n=19)		χ^2	p
		n	%	n	%		
Birinci alleldeki mutasyon	Bilinmiyor	5	23,8	2	10,5	1,259	0,412
	Δ F508	8	38,1	5	23,8		
	1677delta	0	0	1	5,3		
	N1303K	1	4,8	2	10,5		
	2789+5G-A	0	0	1	5,3		
	G85E	2	9,5	2	10,5		
	G542X	2	9,5	2	10,5		
	2183AA-G	0	0	1	5,3		
	Cftrdele2,3	1	4,8	1	5,3		
	DeITA	2	9,5	0	0		
	E27IG	0	0	1	5,3		
	I148T	0	0	1	5,3		
İkinci alleldeki mutasyon	Bilinmiyor	11	52,4	9	47,4	11,522	0,505
	Δ F508	3	14,3	0	0		
	Cftrdele2,3	1	4,8	1	5,3		
	DeITA	1	4,8	0	0		
	1677delta	0	0	1	5,3		
	3120+1G-A	1	4,8	0	0		
	G542X	0	0	1	5,3		
	621+1G-T	0	0	1	5,3		
	G85E	2	9,5	2	5,3		
	2185inc	1	4,8	0	0		
	R347P	0	0	2	10,5		
	A455E	0	0	1	5,3		
R1117C	0	0	1	5,3			

χ^2 : Ki Kare Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis.

Tablo 4.7. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların öksürük ve balgam şikayetleri ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılması

Öksürük ve Balgam Şikayetleri		AGT-KF (n=21)		NGT-KF (n=19)		χ^2	p
		n	%	n	%		
Öksürük		19	90,5	14	73,7	1,989	0,226
Öksürük tipi	Kuru	3	14,3	7	36,8	2,754	0,148
	Balgamlı	18	85,7	12	63,2		
Balgam		16	76,2	11	57,9	1,522	0,217

χ^2 : Ki Kare Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis.

Tablo 4.8. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların havayolu temizleme tekniklerinin karşılaştırılması

Havayolu Temizleme Tekniği		AGT-KF (n=21)		NGT-KF (n=19)		χ^2	p
		n	%	n	%		
Postüral drenaj, perküsyon		5	23,8	8	42,1	1,832	0,428
Osilatuar PEP cihazları		13	61,9	8	42,1		
PEP cihazları		3	14,3	3	15,8		

χ^2 : Ki Kare Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. PEP: Ekspirasyon Sonu Pozitif Basınç.

Tablo 4.9. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların kolonize olan bakteri türlerinin karşılaştırılması

Kronik Kolonize Olan Bakteri Türleri	AGT-KF (n=21)		NGT-KF (n=19)		χ^2	p
	n	%	n	%		
<i>P. aeruginosa</i>	11	52,4	2	10,5	7,965	0,005*
<i>Metisilin Duyarlı Staphylococcus aureus</i>	16	76,2	13	68,4	0,302	0,583
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	4,8	0	0	1,312	0,525
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	9,5	0	0	2,673	0,488
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	2	10,5	3,094	0,219
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	4,8	0	0	1,312	0,525

*p<0,01. χ^2 : Ki-Kare Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis.

Tablo 4.10. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların enfeksiyon durumlarının karşılaştırılması

Enfeksiyon İle İlgili Özellik	AGT-KF (n=21)		NGT-KF (n=19)		χ^2	p	
	n	%	n	%			
Sık akciğer enfeksiyonu	12	57,1	7	36,8	1,648	0,199	
Son bir yılda rutin kontroller dışı hastaneye başvuru sıklığı (n)	0	4	19	5	26,3	0,858	0,889
	1-2	9	42,9	8	42,1		
	3-5	4	19	4	21,1		
	>5	4	19	2	10,5		
Son bir yılda akut pulmoner alevlenme nedeni ile hastanede yatış sıklığı (n)	0	15	71,4	14	66,7	0,684	1,000
	1-2	3	14,3	3	15,8		
	3-5	2	9,5	1	5,3		
	>5	1	4,8	1	5,3		

χ^2 : Ki Kare Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis.

Tablo 4.11. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların laboratuvar testlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Testleri	AGT-KF (n=21) $\bar{X}\pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X}\pm SS$	z	p
Açlık kan glukozu (mg/dl)	101,95±53,06	83,63±14,78	-1,409	0,159
Tokluk kan glukoz (mg/dl)	133,48±53,73	104,00±17,66	-1,748	0,081
OGTT 2. saat glukozu (mg/dl)	179,38±61,20	104,53±18,88	-4,280	<0.001**
OGTT başlangıç glukozu (mg/dl)	96,19±14,79	82,63±5,52	-3,337	0,001**
HbA1c (%)	6,40±1,60	5,60±0,47	-2,295	0,022*
Açlık kan insülini (mg/dl)	7,81±9,18	6,42±2,83	-1,067	0,286
Tokluk kan insülini (mg/dl)	46,55±43,28	34,43±18,06	-0,585	0,559

*p<0,05, **p<0,01. z: Mann Whitney U Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. OGTT: Oral Glukoz Tolerans Test, HbA1C: Hemoglobin A1c.

Tablo 4.12. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması

Solunum Fonksiyon Testi	AGT-KF (n=21) $\bar{X}\pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X}\pm SS$	t/z	p
FEV ₁ (L)	2,41±1,03	4,29±7,11	-0,948 ^o	0,343
FEV ₁ (%)	87,57±23,50	92,95±22,33	0,740 [§]	0,464
FEV ₁ z skoru	-1,68±2,13	-1,19±2,03	0,729 [§]	0,471
FVC (L)	2,84±0,94	3,28±1,19	1,314 [§]	0,197
FVC (%)	92,33±23,64	94,53±19,46	0,318 [§]	0,752
FVC z skoru	-1,24±2,15	-0,96±0,59	0,442 [§]	0,661
FEV ₁ /FVC	75,29±11,71	80,12±10,84	1,329 [§]	0,192
FEV ₁ /FVC z skoru	-0,85±1,78	-0,52±1,79	-0,892 ^o	0,373
PEF (L/sn)	4,54±1,99	5,30±2,32	1,084 [§]	0,285
PEF (%)	82,62±28,35	87,42±23,85	0,576 [§]	0,568
PEF z skoru	-0,041±0,70	-0,35±0,70	0,263 [§]	0,794
FEF _{%25-75} (L)	2,14±1,37	2,74±1,63	-1,240 ^o	0,215
FEF _{%25-75} (%)	70,10±39,52	82,53±39,14	-0,908 ^o	0,364
FEF _{%25-75} z skoru	-2,01±2,38	-1,52±2,16	0,643 [§]	0,525

[§]Student T Test, ^oMann Whitney U Test. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. FEV₁: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon, FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV₁/FVC: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyonun Zorlu Vital Kapasiteye Oranı, PEF: Tepe Akım Hızı, FEF_{%25-75}: Zorlu Ekspiratuar Akımın % 25-75'i.

Tablo 4.13. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların solunum ve periferal kas kuvveti testi parametrelerinin karşılaştırılması

Kas Kuvveti		AGT-KF (n=21) $\bar{X}\pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X}\pm SS$	t/z	p
Solunum kas kuvveti	MİP (cmH ₂ O)	81,00±23,68	91,79±23,26	1,451 [§]	0,155
	%MİP	84,04±25,14	93,43±22,75	1,234 [§]	0,225
	MEP (cmH ₂ O)	98,67±30,00	110,26±37,50	1,085 [§]	0,285
	%MEP	75,25±23,35	84,27±30,59	1,054 [§]	0,298
Quadriceps femoris kas kuvveti	Dominant (N)	182,02±96,10	216,11±72,18	-1,720 [°]	0,085
	Nondominant (N)	162,08±42,77	188,89±52,72	1,774 [§]	0,084
	Sağ ve sol taraf ortalama (N)	172,05±47,82	202,50±61,50	-1,720 [°]	0,085
	%QKK	56,38±18,23	68,58±18,88	2,079 [§]	0,044*
El kavrama kuvveti	Dominant (kg)	21,13±6,14	24,00±7,66	1,316 [§]	0,196
	Nondominant (kg)	20,51±5,97	24,58±8,80	-1,288 [°]	0,198
	Sağ ve sol taraf ortalama (N)	203,85±58,06	238,28±78,51	-1,368 [°]	0,171
	%EKK	67,74±19,55	82,13±20,26	0,978 [§]	0,028*

*p<0,05. [§]Student T Testi, [°]Mann Whitney U Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. MİP: Maksimum İspiratuar Basınç, MEP: Maksimum Ekspiratuar Basınç, QKK: Quadriceps Femoris Kas Kuvveti, EKK: El Kavrama Kuvveti.

Tablo 4.14. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların Glittre günlük yaşam aktiviteleri testi değerlerinin karşılaştırılması

Glittre Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi		AGT-KF (n=21) $\bar{X}\pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X}\pm SS$	t/z	p
KH (atım/dk)	Başlangıç	112,95±13,88	100,00±18,45	-2,657 ^o	0,008**
	Bitiş	157,81±27,19	161,32±24,71	0,425 [§]	0,673
	Fark değeri	44,86±24,59	61,32±27,04	-2,018 ^o	0,044*
SpO ₂ (%)	Başlangıç	95,57±2,44	96,58±1,74	-1,263 ^o	0,206
	Bitiş	94,71±3,47	95,58±2,83	-0,670 ^o	0,503
	Fark değeri	-0,86±2,50	-1,00±2,67	-0,175 [§]	0,862
SKB (mmHg)	Başlangıç	106,71±9,87	107,95±13,20	0,337 [§]	0,738
	Bitiş	125,14±15,20	130,05±17,06	0,963 [§]	0,342
	Fark değeri	18,43±16,95	22,11±15,33	-1,220 ^o	0,222
DKB (mmHg)	Başlangıç	74,71±7,58	71,58±6,90	-1,363 [§]	0,181
	Bitiş	81,90±15,41	79,68±9,38	-0,420 ^o	0,674
	Fark değeri	7,19±14,85	8,11±9,01	-0,488 ^o	0,625
Dispne (Modifiye Borg Skalası)	Başlangıç	0,57±1,02	0,08±0,25	-2,086 ^o	0,037*
	Bitiş	2,48±1,83	1,63±1,73	-1,692 ^o	0,091
	Fark değeri	1,90±1,30	1,55±1,61	-0,997 ^o	0,319
GY (Modifiye Borg Skalası)	Başlangıç	0,70±1,03	0,42±0,84	-1,351 ^o	0,177
	Bitiş	2,62±1,66	1,58±1,34	-1,963 ^o	0,050
	Fark değeri	1,91±1,53	1,16±1,05	-1,652 ^o	0,098
QY (Modifiye Borg Skalası)	Başlangıç	0,81±1,98	0,24±0,69	-1,339 ^o	0,181
	Bitiş	1,55±1,18	0,95±1,07	-1,684 ^o	0,092
	Fark değeri	0,74±2,34	0,71±1,25	-0,891 ^o	0,373
Toplam test süresi (dk)		2,24±0,91	1,91±0,37	-0,880 ^o	0,379

**p<0,01, *p<0,05. [§]Student T Testi, ^oMann Whitney U Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. KH: Kalp Hızı, SpO₂: Oksijen Saturasyonu, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, GY: Genel Yorgunluk, QY: Quadriceps Femoris Kas Yorgunluğu.

Tablo 4.15. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların altı dakika yürüme testi değerlerinin karşılaştırılması

Altı Dakika Yürüme Testi		AGT-KF (n=21) $\bar{X}\pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X}\pm SS$	t/z	p
KH (atım/dk)	Başlangıç	112,95±15,29	103,05±14,68	-2,154 ^o	0,031*
	Bitiş	157,71±22,77	155,79±19,00	-0,289 [§]	0,774
	Fark değeri	44,76±23,81	52,74±15,11	-1,030 ^o	0,303
%KHmax		76,71±10,96	75,64±9,08	-0,333 [§]	0,741
SpO ₂ (%)	Başlangıç	95,24±2,05	96,16±1,80	-1,541 ^o	0,123
	Bitiş	94,43±2,25	95,89±2,71	-2,136 ^o	0,033*
	Fark değeri	-0,81±1,25	-0,26±2,51	-1,755 ^o	0,079
	En düşük değer	91,33±3,72	92,47±2,91	1,071 [§]	0,291
SKB (mmHg)	Başlangıç	107,52±10,67	102,00±25,11	-0,515 ^o	0,607
	Bitiş	121,24±13,49	116,11±20,82	-1,884 ^o	0,060
	Fark değeri	13,71±17,07	14,11±31,63	-1,206 ^o	0,228
DKB (mmHg)	Başlangıç	70,76±9,34	69,16±6,57	-0,622 [§]	0,538
	Bitiş	84,10±15,90	80,95±17,70	-0,976 ^o	0,329
	Fark değeri	-3,95±8,65	-2,42±8,18	0,574 [§]	0,569

Tablo 4.15. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların altı dakika yürüme testi değerlerinin karşılaştırılması (Devam)

Altı Dakika Yürüme Testi		AGT-KF (n=21) $\bar{X}\pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X}\pm SS$	t/z	p
Dispne (Modifiye Borg Skalası)	Başlangıç	0,19±0,66	0,16±0,50	-0,306°	0,759
	Bitiş	2,43±1,43	1,50±2,13	-2,558°	0,011*
	Fark değeri	-0,05±1,94	-0,13±1,54	-0,705°	0,481
GY (Modifiye Borg Skalası)	Başlangıç	0,50±0,79	0,32±0,58	-0,895°	0,371
	Bitiş	2,86±1,71	1,61±1,72	-2,758°	0,006**
	Fark değeri	2,36±1,57	1,29±1,50	-2,582°	0,010*
QY (Modifiye Borg Skalası)	Başlangıç	0,55±0,85	0,21±0,48	0,175°	0,175
	Bitiş	3,31±2,29	1,18±1,48	-3,175°	0,001**
	Fark değeri	2,76±2,62	0,97±1,32	-2,747°	0,006**
Mesafe (m)		588,99±252,00	661,65±92,36	2,344 [§]	0,024*
% Mesafe		80,22±34,83	85,28±9,16	1,135 [§]	0,263

**p<0,01, *p<0,05. [§]Student T Testi, [°]Mann Whitney U Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. KH: Kalp Hızı, %KHmax: Maksimum Kalp Hızı Yüzdesi, SpO₂: Oksijen Saturasyonu, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, GY: Genel Yorgunluk, QY: Quadriceps Femoris Kas Yorgunluğu. %Mesafe: (Toplam Mesafe/Beklenen Mesafe)*100.

Tablo 4.16. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların artan hızda mekik yürüme testi değerlerinin karşılaştırılması

Artan Hızda Mekik Yürüme Testi		AGT-KF (n=21) $\bar{X}\pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X}\pm SS$	t/z	p
KH (atım/dk)	Başlangıç	110,48±17,41	101,74±13,60	-1,626°	0,104
	Bitiş	173,81±23,97	180,79±14,91	-0,935°	0,350
	Fark değeri	63,33±28,70	79,05±19,05	-1,748°	0,081
	En yüksek değer	176,48±21,72	179,95±17,84	0,549 [§]	0,586
%KHmax		78,29±9,98	78,07±9,32	0,511 [§]	0,612
SpO ₂ (%)	Başlangıç	94,38±3,29	96,00±2,40	-1,842°	0,066
	Bitiş	92,48±5,05	95,05±3,76	-1,895°	0,058
	Fark değeri	-1,90±5,52	-0,95±4,43	-0,749°	0,454
	En düşük değer	89,48±4,45	92,53±3,29	-2,330°	0,020*
SKB (mmHg)	Başlangıç	102,90±8,57	149,63±207,52	-0,041°	0,968
	Bitiş	124,71±28,66	133,16±21,31	-1,436°	0,151
	Fark değeri	21,81±28,03	-16,47±19,7	-1,193°	0,233
DKB (mmHg)	Başlangıç	74,05±9,78	68,11±7,69	-2,171°	0,030*
	Bitiş	92,05±27,53	87,26±21,24	-0,095°	0,924
	Fark değeri	18,00±29,91	19,16±21,99	-0,746°	0,456
Dispne (Modifiye Borg Skalası)	Başlangıç	0,17±0,37	0,08±0,25	-0,786°	0,432
	Bitiş	4,88±2,66	3,32±2,24	-1,801°	0,072
	Fark değeri	4,71±2,57	3,24±2,19	-1,761°	0,078

Tablo 4.16. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların artan hızda mekik yürüme testi değerlerinin karşılaştırılması (Devam)

Artan Hızda Mekik Yürüme Testi		AGT-KF (n=21) $\bar{X}\pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X}\pm SS$	t/z	p
GY (Modifiye Borg Skalası)	Başlangıç	0,83±1,09	0,21±0,51	-2,585°	0,010*
	Bitiş	4,62±2,46	3,47±1,95	-1,872°	0,061
	Fark değeri	3,79±2,70	3,26±1,95	-0,553°	0,581
QY (Modifiye Borg Skalası)	Başlangıç	4,62±2,46	0,18±0,51	-1,638°	0,101
	Bitiş	3,76±2,14	2,42±2,29	-1,941°	0,052
	Fark değeri	3,07±2,24	2,24±2,28	-1,391°	0,164
Mesafe (m)		634,76±234,15	756,32±195,08	-1,343°	0,179
%Mesafe		56,73±21,42	67,32±15,15	-1,314°	0,189
VO ₂ (ml/kg/dk)		32,36±4,45	34,67±3,71	1,773 [§]	0,084

*p<0,05. [§]Student T Testi, [°]Mann Whitney U Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. KH: Kalp Hızı, %KHmax: Maksimum Kalp Hızı yüzdesi SpO₂: Oksijen Saturasyonu, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, GY: Genel Yorgunluk, QY: Quadriceps Femoris Kas Yorgunluğu. %Mesafe: (Toplam Mesafe/Beklenen Mesafe)*100. VO₂: Oksijen Tüketimi.

Tablo 4.17. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların artan hızda mekik yürüme testi toparlanma değerlerinin karşılaştırılması

Artan Hızda Mekik Yürüme Testi Toparlanma Değerleri		AGT-KF (n=21) $\bar{X}\pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X}\pm SS$	t/z	p
Toparlanma KH (atım/dk)	1. dakika	144,76±18,06	139,74±20,02	-0,835 [§]	0,409
	3. dakika	126,43±17,02	120,63±16,12	-1,103 [§]	0,277
	5. dakika	119,52±16,50	110,84±14,59	-1,755 [§]	0,087
Toparlanma SpO ₂ (%)	1. dakika	95,29±3,15	96,89±2,18	-1,597 [°]	0,110
	3. dakika	96,48±1,91	97,11±1,29	-0,948 [°]	0,343
	5. dakika	96,33±1,68	96,63±2,50	-0,945 [°]	0,344
Toparlanma SKB (mmHg)	1. dakika	115,81±10,73	112,74±14,00	-0,783 [§]	0,438
	3. dakika	111,29±12,86	114,95±12,45	0,913t [§]	0,367
	5. dakika	115,62±18,04	110,95±10,04	-0,611 [°]	0,542
Toparlanma DKB (mmHg)	1. dakika	75,62±18,26	77,05±10,52	-0,014 [°]	0,989
	3. dakika	74,95±14,39	79,68±12,66	-1,682 [°]	0,093
	5. dakika	82,29±21,46	71,68±8,97	-1,532 [°]	0,126
Toparlanma dispne (Modifiye Borg Skalası)	1. dakika	3,38±2,29	2,08±1,90	-1,789 [°]	0,074
	3. dakika	1,88±2,31	0,87±1,05	-1,666 [°]	0,096
	5. dakika	0,86±1,27	0,26±0,71	-2,140 [°]	0,032*
Toparlanma GY (Modifiye Borg Skalası)	1. dakika	3,45±2,14	2,34±1,97	-2,011 [°]	0,044*
	3. dakika	2,71±2,62	1,13±1,07	-2,580 [°]	0,010*
	5. dakika	1,12±1,30	0,34±0,58	-2,410 [°]	0,016*
Toparlanma QY (Modifiye Borg Skalası)	1. dakika	2,52±1,54	1,66±1,87	-2,011 [°]	0,044*
	3. dakika	1,50±1,14	0,87±0,94	-1,806 [°]	0,071
	5. dakika	0,98±1,18	0,39±0,59	-1,680 [°]	0,093

*p<0,05. [§]Student T Testi, [°]Mann Whitney U Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. KH: Kalp Hızı, SpO₂: Oksijen Saturasyonu, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, GY: Genel Yorgunluk, QY: Quadriceps Femoris Kas Yorgunluğu.

Tablo 4.18. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların artan hızda mekik yürüme testi bitirme sebeplerinin karşılaştırılması

Artan Hızda Mekik Yürüme Testi Bitirme Nedeni	AGT-KF (n=21)		NGT-KF (n=19)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Nefes darlığı	9	42,9	4	21,1	4,150	0,428
Bacak yorgunluğu	1	4,8	1	5,3		
2 Koni kaçırma	8	38,1	9	47,4		
Testi tamamlama	1	4,8	4	21,1		
Desaturasyon	2	9,5	1	5,3		

χ^2 : Ki-Kare Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis.

Tablo 4.19. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların enerji tüketimi ve günlük fiziksel aktivite düzeylerinin karşılaştırılması

Bouchard Fiziksel Aktivite Anketi	AGT-KF (n=21) $\bar{X} \pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X} \pm SS$	t/z	p
Enerji tüketimi				
Hafta içi 1. gün toplam (kcal/gün)	1702,34±500,08	1887,77±541,11	1,126 [§]	0,267
Hafta içi 2. gün toplam (kcal/gün)	1645,86±518,79	2060,98±639,07	-2,099 [°]	0,036*
Hafta sonu toplam (kcal/gün)	1739,59±706,40	1906,49±668,44	-0,880 [°]	0,379
Günlük fiziksel aktivite				
Hafta içi 1. gün	1,28±0,27	1,34±0,22	0,713 [§]	0,480
Hafta içi 2. gün	1,23±0,30	1,46±0,32	2,370 [§]	0,023*
Hafta sonu günü	1,30±0,42	1,35±0,31	-0,853 [°]	0,394
Ortalama fiziksel aktivite düzeyi (FAD)	1,27±0,30	1,38±0,23	0,307 [§]	0,186

*p<0,05. [§]Student T Testi, [°]Mann Whitney U Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. BMO: Bazal Metabolik Oran Hİ: Hafta İçi ET: Enerji Tüketimi. FAD: Fiziksel Aktivite Düzeyi.

Tablo 4.20. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların fiziksel aktivite düzeyi karşılaştırılması

Fiziksel Aktivite Sınıflaması	AGT-KF (n=21)		NGT-KF (n=19)		χ^2	p
	n	%	n	%		
İnaktif	17	80,9	16	84,2	0,446	1,000
Yetersiz aktif	3	14,3	2	10,5		
Fiziksel olarak aktif	1	4,8	1	5,3		

χ^2 : Ki-Kare Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis.

Tablo 4.21. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların Münih fiziksel uygunluk testi karşılaştırılması

Münih Fiziksel Uygunluk Testi Parametreleri	AGT-KF (n=21) $\bar{X}\pm SS$	NGT-KF (n=19) $\bar{X}\pm SS$	t/z	p
Vertikal sıçrama (cm)	20,86±5,37	26,47±6,58	-2,730°	0,006**
Vertikal sıçrama t puanı	33,81±6,57	39,89±8,74	-2,638°	0,008**
Ortalama anaerobik güç (Watt)	104,10 ±306,75	294,89±397,91	-1,395°	0,163
Zirve anaerobik güç (Watt)	4763,57±565,49	5223,84±768,28	2,172 [§]	0,036*
Top sektirme (Toplam n)	36,38±13,90	45,68±15,00	-2,101°	0,036*
Top sektirme t puanı	37,67±11,47	43,79±13,24	-1,518°	0,129
Öne eğilme (cm)	-8,00±13,00	-9,00±11,00	-0,424 [§]	0,674
Öne eğilme t puanı	40,00±10,15	36,16±8,14	-1,051°	0,293
Basamak çıkma (ΔKH)	5,86±16,28	7,32±14,31	-0,650°	0,515
Basamak çıkma t puanı	54,29±8,68	51,68±8,86	-0,938 [§]	0,354
Hedef tutturma (Toplam puan)	6,26±2,62	6,58±1,89	-0,340°	0,734
Hedef tutturma t puanı	34,38±6,25	35,42±6,59	-0,387°	0,699
Asılma süresi (sn)	8,51±7,70	15,31±13,41	-1,476°	0,140
Asılma t puanı	43,76±10,57	47,95±9,48	1,312 [§]	0,197
Toplam fiziksel uygunluk puanı	40,66±4,68	42,45±4,28	1,257°	0,216

**p<0,01, *p<0,05. [§]Student T Testi, [°]Mann Whitney U Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. (ΔKH): Test Sonrası Toparlanma 2. dk Kalp Hızı- Test Öncesi Kalp Hızı.

Tablo 4.22. Anormal glukoz toleransı olan ve normal glukoz toleransı olan kistik fibrozisli hastaların Münih fiziksel uygunluk düzeyi karşılaştırılması

Münih Fiziksel Uygunluk Düzeyi	AGT-KF (n=21)		NGT-KF (n=19)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Yetersiz (<35 puan)	3	14,3	1	5,3	0,866	0,767
Yeterli (36-45 puan)	14	66,7	15	78,9		
Tatmin edici (46-55 puan)	4	19	3	15,8		
İyi (56-65 puan)	0	0	0	0		
Çok İyi (>66 puan)	0	0	0	0		

χ^2 : Ki-Kare Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis, NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis.

Tablo 4.23. Anormal glukoz toleransı olan kistik fibrozis hastalarında laboratuvar sonuçlarının demografik ve fiziksel özellikler, solunum fonksiyon testi, solunum ve periferik kas kuvveti, glittre günlük yaşam aktiviteleri testi, 6 dakika yürüme testi, artan hızda mekik yürüme testi, fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk parametreleri ile ilişkisinin incelenmesi

Değişken		AGT-KF				
		OGTT	AKG	HbA1c	Açlık insülin	OGTT insülin
Hastalık süresi	r	0,197	0,169	0,405	-0,002	0,061
	p	0,392	0,463	0,068	0,992	0,799
SFT z skorları						
FEV ₁	r	-0,424	-0,263	-0,497	0,052	-0,075
	p	0,062	0,262	0,026*	0,833	0,759
FVC	r	-0,293	-0,147	-0,379	0,145	-0,070
	p	0,210	0,536	0,099	0,554	0,775
FEV ₁ /FVC	r	-0,454	-,0072	-0,329	-0,170	-0,298
	p	0,044*	0,761	0,157	0,486	0,215
PEF	r	-0,279	-0,307	-0,455	-0,146	0,162
	p	0,220	0,175	0,038*	0,536	0,494
FEF _{%25-75}	r	-0,278	-0,246	-0,500	0,111	0,104
	p	0,236	0,296	0,025*	0,651	0,673
MIP	r	-0,138	0,254	0,060	-0,135	-0,192
	p	0,549	0,267	0,797	0,571	0,417
MEP	r	0,173	-0,068	0,131	-0,198	-0,026
	p	0,454	0,769	0,571	0,404	0,912
Ortalama QKK	r	-0,361	-0,022	-0,171	-0,178	0,219
	p	0,108	0,925	0,458	0,454	0,354
Ortalama EKK	r	0,071	0,021	-0,155	0,243	0,355
	p	0,758	0,926	0,502	0,302	0,125
Glittre GYA testi süresi	r	0,084	0,115	-0,066	0,319	0,018
	p	0,716	0,621	0,777	0,171	0,940
6DYT mesafesi	r	0,182	-0,213	-0,024	-0,042	0,086
	p	0,430	0,354	0,916	0,861	0,717

Tablo 4.23. Anormal Glukoz Toleransı Olan Kistik Fibrozis Hastalarında laboratuvar sonuçlarının demografik ve fiziksel özellikler, solunum fonksiyon testi, solunum ve periferik kas kuvveti, Glittre günlük yaşam aktiviteleri testi, 6 dakika yürüme testi, artan hızda mekik yürüme testi, fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk parametreleri ile ilişkisinin incelenmesi (Devamı)

Değişken		AGT-KF				
		OGTT	AKG	HbA1c	Açlık insülin	OGTT insülin
AHMYT mesafesi	r	0,027	-0,300	-0,159	-0,049	0,115
	p	0,906	0,187	0,492	0,838	0,631
Fiziksel aktivite düzeyi (FAD)	r	-0,147	-0,079	-0,309	0,118	0,341
	p	0,526	0,732	0,172	0,620	0,141
Münih Fiziksel Uygunluk testi puanı						
Vertikal sıçrama (cm)	r	-0,258	-0,152	-0,186	-0,110	0,073
	p	0,259	0,511	0,421	0,645	0,759
Top sektirme sayı	r	0,008	-0,246	0,023	-0,134	0,078
	p	0,973	0,281	0,923	0,574	0,742
Öne eğilme (cm)	r	0,075	-0,416	-0,327	-0,136	0,230
	p	0,752	0,068	0,159	0,569	0,330
Basamak çıkma (ΔKH)	r	-0,020	-0,430	-0,027	-0,279	0,187
	p	0,931	0,051	0,908	0,233	0,429
Hedef tutturma (toplam puan)	r	0,227	-0,286	-0,164	-0,365	0,115
	p	0,321	0,208	0,477	0,114	0,630
Asılma testi süresi (sn)	r	0,052	-0,093	0,412	-0,556	-0,395
	p	0,823	0,688	0,063	0,011*	0,084
Toplam fiziksel uygunluk puanı	r	0,005	-,0116	0,160	-0,356	-0,123
	p	0,982	0,617	0,488	0,124	0,606

**p<0,01, *p<0,05. r: Sperman Korelasyon Testi. AGT-KF: Anormal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi 2. Saat Kan Glukoz Değeri, AKG: Oral Glukoz Tolerans Testi Başlangıç Kan Glukoz Değeri, HbA1c: Hemogloblin A1c. SFT: Solunum Fonksiyon Testi, FEV₁: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon, FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV₁/FVC: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyonun Zorlu Vital Kapasiteye Oranı, PEF: Tepe Akım Hızı, FEF_{%25-75}: Zorlu Ekspiratuar Akımın % 25-75'i. MİP: Maksimum İnspiratuar Basınç, MEP: Maksimum Ekspiratuar Basınç, QKK: Quadriceps Femoris Kas Kuvveti, EKK: El Kavrama Kuvveti. GYA: Günlük Yaşam Aktivitesi, 6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi, AHMYT: Artan Hızda Mekik Yürüme Testi. (ΔKH): Test Sonrası Toparlanma 2. dk Kalp Hızı- Test Öncesi Kalp Hızı.

Tablo 4.24. Normal Glukoz Toleransı Olan Kistik Fibrozis Hastalarında laboratuvar sonuçlarının demografik ve fiziksel özellikler, solunum fonksiyon testi, solunum ve periferik kas kuvveti, Glittre günlük yaşam aktiviteleri testi, 6 dakika yürüme testi, artan hızda mekik yürüme testi, fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk parametreleri ile ilişkisinin incelenmesi.

Değişken		NGT-KF				
		OGTT	AKG	HbA1c	Açlık insülin	OGTT insülin
Hastalık süresi	r	0,038	0,463	-0,189	0,032	0,088
	p	0,876	0,046*	0,439	0,903	0,729
SFT z skorları						
FEV ₁	r	-0,006	0,039	-0,733	0,329	0,672
	p	0,981	0,877	0,001**	0,213	0,003**
FVC	r	0,211	0,031	-0,682	0,253	0,762
	p	0,401	0,903	0,002**	0,345	<0,001**
FEV ₁ /FVC	r	-0,234	0,013	-0,472	0,209	0,382
	p	0,351	0,958	0,048*	0,438	0,130
PEF	r	-0,029	0,173	-0,200	0,196	0,274
	p	0,911	0,506	0,442	0,483	0,305
FEF _{%25-75}	r	-0,004	0,119	-0,618	0,345	0,639
	p	0,987	0,659	0,011*	0,227	0,010*
MIP	r	-0,157	0,167	-0,649	0,321	0,386
	p	0,521	0,494	0,003**	0,209	0,113
MEP	r	-0,220	-0,128	-0,688	0,029	0,280
	p	0,366	0,602	0,001**	0,911	0,261
Ortalama QKK	r	-0,057	0,159	-0,409	0,324	0,467
	p	0,816	0,515	0,082	0,205	0,050
Ortalama EKK	r	0,054	0,517	-0,462	0,468	0,265
	p	0,825	0,023*	0,046*	0,058	0,287
Glittre GYA testi süresi	r	0,292	-0,228	0,390	-0,466	-0,311
	p	0,226	0,348	0,099	0,060	0,210
6DYT mesafesi	r	-0,071	0,207	-0,396	0,189	0,216
	p	0,772	0,394	0,093	0,468	0,390

Tablo 4.24. Normal Glukoz Toleransı Olan Kistik Fibrozis Hastalarında laboratuvar sonuçlarının demografik ve fiziksel özellikler, solunum fonksiyon testi, solunum ve periferik kas kuvveti, Glittre günlük yaşam aktiviteleri testi, 6 dakika yürüme testi, artan hızda mekik yürüme testi, fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk parametreleri ile ilişkisinin incelenmesi (Devamı)

Değişken		NGT-KF				
		OGTT	AKG	HbA1c	Açlık insülin	OGTT insülin
AHMYT mesafesi	r	-0,036	0,330	0-,395	0,101	0,117
	p	0,883	0,168	0,094	0,700	0,644
Fiziksel aktivite düzeyi (FAD)	r	0,098	0,509	-0,283	0,566	0,391
	p	0,689	0,026*	0,240	0,018*	0,108
Münih Fiziksel Uygunluk testi puanı						
Vertikal sıçrama (cm)	r	-0,158	0,176	-0,426	0,400	0,292
	p	0,519	0,471	0,069	0,111	0,240
Top sektirme sayı	r	-0,271	0,260	-0,030	0,472	0,183
	p	0,262	0,282	0,903	0,056	0,468
Öne eğilme (cm)	r	0,349	0,509	0,204	0,588	0,503
	p	0,144	0,026*	0,401	0,013*	0,033*
Basamak Çıkma (ΔKH)	r	0,359	0,167	0,146	0,093	0,351
	p	0,132	0,493	0,550	0,722	0,153
Hedef tutturma (toplam puan)	r	-0,429	0,029	0,230	0,002	-0,377
	p	0,067	0,905	0,344	0,993	0,123
Asılma testi süresi (sn)	r	-0,004	0,423	0,085	0,260	-0,302
	p	0,986	0,071	0,731	0,314	0,223
Toplam fiziksel uygunluk puanı	r	-0,247	0,446	0,079	0,524	-0,024
	p	0,309	0,055	0,749	0,031*	0,925
Fiziksel uygunluk düzeyi	r	-0,080	0,369	-0,089	0,612	0,132
	p	0,744	0,120	0,716	0,009**	0,601

**p<0,01, *p<0,05. r: Sperman Korelasyon Testi. NGT-KF: Normal Glukoz Toleransı olan Kistik Fibrozis. OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi 2. Saat Kan Glukoz Değeri, AKG: Oral Glukoz Tolerans Testi Başlangıç Kan Glukoz Değeri, HbA1c: Hemogloblin A1c. SFT: Solunum Fonksiyon Testi, FEV₁: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon, FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV₁/FVC: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyonun Zorlu Vital Kapasiteye Oranı, PEF: Tepe Akım Hızı, FEF_{%25-75}: Zorlu Ekspiratuar Akımın % 25-75'i. MİP: Maksimum İnspiratuar Basınç, MEP: Maksimum Ekspiratuar Basınç, QKK: Quadriceps Femoris Kas Kuvveti, EKK: El Kavrama Kuvveti. GYA: Günlük Yaşam Aktivitesi, 6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi, AHMYT: Artan Hızda Mekik Yürüme Testi. (ΔKH): Test Sonrası Toparlanma 2. dk Kalp Hızı- Test Öncesi Kalp Hızı.

5. TARTIŞMA

Çalışmanın sonucunda AGT-KF grubunda *P. aeruginosa* kolonizasyonu sıklığının NGT-KF grubuna göre daha fazla olduğu belirlendi. AGT-KF grubunda quadriceps femoris kas kuvveti, el kavrama kuvveti ve anaerobik güç NGT-KF grubuna göre daha düşüktü. AGT-KF grupta egzersiz kapasitesi NGT-KF gruba göre azdı. AGT-KF ve NGT-KF grubu arasında solunum fonksiyon testi değerleri, solunum kas kuvveti, GYA düzeyi, fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk düzeyleri açısından fark yoktu.

Büyüme ve gelişimin sağlıklı yaşlılarına göre geride kalabileceği için, çocukluk çağındaki kronik solunum hastalıklarında ve özellikle de KF'de hastalarında gelişim ve vücut kompozisyonunun izlenmesi önemlidir (125). Literatürdeki bilgiler KF'li bireylerde boy, vücut ağırlığı ve VKİ'nin sağlıklı yaşlılarına göre düşük olduğu bildirilmektedir (126). KF'de DM veya AGT olan hastalarda çocukluk çağındaki olan olgularda bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır (127). Çocuklarda yapılan bir çalışmada Foster ve ark. 17 KFİD olan, 23 AGT olan ve 44 NGT olan çocukta boy, vücut ağırlığı ve VKİ açısından üç grubun benzer olduğunu göstermişlerdir (128). Fakat Bizzarri ve ark. 17 KFİD olan ve 52 NGT olan çocukta yaptıkları çalışmada, VKİ'nin KFİD grubunda daha düşük olduğunu göstermişlerdir (129). Çocukluk çağındaki KF olan 40 olguda yapılan çalışmamızın sonuçlarına göre, çocukların fiziksel gelişim durumlarını gösteren boy z skorları AGT-KF grubunda, NGT-KF grubuna göre daha düşüktü.

Sheikh ve ark. 14 NGT, sekiz AGT ve 4 KFİD olan çocukluk çağı KF gruplarında VKİ z skorları hesaplamışlardır. NGT grupta VKİ z skorunun KFİD ve AGT gruptan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (130).

Terliesner ve ark., KFİD olan ve olmayan 32 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, KFİD grubunda boy ve vücut ağırlığı standart sapma skorunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca yıllık klinik takibinde skorların düşmeye devam ettiği, her iki grupta yıllık takiplerde vücut ağırlığı ve VKİ standart sapma skorlarının azaldığı bildirilmektedir (127). Çalışmamızda AGT-KF ve NGT-KF olgularının vücut ağırlığı z skoru ve VKİ z skoru ve VKİ persentil değerleri

birbirine benzerdi. Yapılan çalışmalar, büyüme hormonunun salgılanmasının insülin tarafından etkilendiğini göstermektedir (131). AGT-KF olgularında insülin salınım veya iletim problemi kökenli insülin miktarında azalma, diyabetli bireyler gibi büyüme hormonunun salınımının azalmasına yol açabilir (132). NGT-KF olan olgular ve sağlıklı yaşlılarına göre AGT-KF grubu olguların boylarının bu nedenle kısa olabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da Foster ve ark çalışmasına benzer şekilde (128), AGT ve NGT olan KF olgularının vücut ağırlığı z skoru ve VKİ z skoru ve VKİ persentil değerleri arasında fark yoktu. Beslenme ek desteği almalarının KF'li bireylerin gelişimini olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (133). AGT-KF grubunun NGT-KF olan yaşlıları gibi ek kalorik beslenme desteği almaları sayesinde vücut ağırlığında ve VKİ'de düşme olmayabilir. Literatürdeki bu bilgilerin ışığında, KF'de çocukluk çağında bozulan glukoz düzeyi, özellikle boy uzunluğunda üzerinde olmak üzere olumsuz etkiler ortaya çıkarabilir ve gelişim geriliğine sebep olabilir (127). KF'de uzun süreli olarak büyüme ve gelişim problemleri devam edebilir; hastalık süreci olumsuz bir seyir izleyebilir. Bu nedenle olguların büyüme ve gelişiminin izlenmesi ve bu durumun önlenmesi için gerekli olan multidisipliner yaklaşımların uygulanması son derece önemlidir.

AGT ve NGT olan olgulardan oluşan KF hastalarımızda yaş ve hastalık süresinin birbirine benzer olduğunu bulduk. İlerleyen yaş ile solunum fonksiyonları azalmakta ve bakteri kolonizasyon sıklığı artmaktadır (88). Artan yaş ile egzersiz kapasitesi ve solunum kas kuvveti azalmaktadır (134). Ek olarak yaşın artması ile KF'li bireylerde glukoz tolerans bozukluğu ortaya çıkmaktadır (15, 80, 81). Artan glukozun solunum fonksiyonlarını negatif etkilediği bildirilmektedir (87). Çalışmamamızın çocukluk çağı KF olgularında yapılması, her iki grupta yaş ve hastalık süresi kaynaklı bu olumsuz etkilerin elimine edilmesine olanak sağlamıştır. Literatürdeki bilgiler ile ilerleyen yaş ile solunum fonksiyonları, glukoz düzeyi ve egzersiz kapasitesi negatif etkilenmektedir (134). Bu sebeple KF'li çocukların ileri yaşlarda bu problem ve semptomları yaşamamaları için erken yaşlarda egzersiz eğitimine başlatılmaları önemli olabilir.

Çocukluk çağındaki KF olgularını içeren çalışmamızda, AGT ve NGT gruplarında KF tanısından sonraki hastalık yaşları ortancası 13 yıldır. Tanı alma yaşı

ve tanıdan sonraki geçen hastalık süreleri açısından iki grup arasında fark yoktu. Leclercq ve ark. çalışmalarında KF tanı alma yaşlarının, glukoz düzeyi bozuk olan grupta $3,16 \pm 4,75$ yıl ve glukoz düzeyinde bozulma olmayan grupta $12,25 \pm 14,12$ yıl olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarında OGTT'ye yansımaya glukoz bozukluklarının, glukoz takibi ile erken dönemde fark edilebileceği ve hastalık sürecinin takibi açısından da önemli olduğunu bildirmişlerdir (135). Bu bilgi ışığında glukoz düzeyinde bozulmalar olması, hastalık semptomlarının daha erken yaşlarda ortaya çıktığını ve daha erken tanı almaya yardımcı olduğunu düşündürebilir. Fakat günümüzde KF tanısı koyabilmek için semptomların görülmesi beklenmemektedir. Yapılan yeni doğan taramalarında hastalık tanısı konulmaktadır (136). Bu çalışma ile birlikte düşünüldüğünde artan glukoz düzeyi, hastalık semptomların erken ve belirgin olmasına neden olmasının yanı sıra KF'li hastaların ölüm riskini altı kat daha fazla artırmakta ve yaşam süresinin kısalmasına sebep olabilmektedir (80). Bu sebeple KF'li birey ve çocuklara glukoz düzeyini azaltacak medikal yaklaşımlar ve egzersiz eğitimini içeren fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları verilmelidir.

Çalışmamızda her iki grupta KF'ye eşlik eden sağlık sorunları da değerlendirildi. Çocukluk çağındaki KF olan olgularda yaptığımız çalışmamızda, AGT-KF olan grupta çomak parmak görülme sıklığının, NGT-KF gruba göre daha fazla olduğu belirlendi. Çomak parmak KF'li bireylerde hipoksemi ve FEV₁ ile ilişkilidir (137). Glukoz düzeyindeki artış, akciğerlerdeki alveol hücrelerinde nötrofil ve makrofaj aktivasyonunun artması ile inflamasyon artışına sebep olmaktadır. Artan inflamasyon diffüzyon kapasitesini azaltmaktadır (138). Bu sebeplerden dolayı parmaklardaki çomaklaşmanın AGT-KF grupta fazla olması, bu grupta hipoksi ve düşük FEV₁ olabileceğini gösterebilir. Ancak literatürde glukoz düzeyi anormalliği görülen çocuk veya erişkin KF'li bireylerde parmaklardaki çomaklaşma ile ilgili bir çalışma bulunmamıştır. Diğer belirti ve bulgulara bakıldığında, çalışmamızda AGT ve NGT grupları öksürük ve balgam şikayetleri açısından benzerlik göstermekteydi. Literatürde KF'li çocuklarda glukoz düzeyinde bozulma ile öksürük ve balgam şikayetlerinin araştırıldığı bir çalışmada Cheung ve ark., KFİD olan 34 olguda, NGT olan 34 KF'li olguya göre göre, tekrarlı öksürük, hırıltı ve solunum yolu enfeksiyonu görülme sıklığının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (139). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda ise, KFİD olan çocukların yanı sıra glukoz düzeyi bozulan

çocuklar da yer aldı. KFİD ayrı olarak analiz edilmedi. Çalışmamızda AGT açısından daha düşük düzeydeki etkilenim nedeni ile belirti ve bulgularda öksürük ve balgam şikayeti açısından bir farklılık bulunmamış olabilir. Glukoz artışının önlenemediği durumlarda KF'li çocuklarda diyabet gelişebileceğinden, KF hastalığının öksürük ve balgam gibi şikayetlerinin artışına sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim çalışmamızda glukoz anormalliğinin daha az düzeyde olması sayesinde, öksürük ve balgam semptomlarında fark olmadığı görüldü. Ancak KF'li olgularımızda glukoz anormalliği ileri yaşlarda diyabete dönüşürse, balgam ve öksürük şikayetlerinin artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda AGT ve NGT olan olgularımız, görülen sindirim sistemi problemleri açısından incelendiğinde, AGT olan grupta daha yüksek oranda kolestazis olduğu görüldü. Literatürde safra sıvısı salınımının insülin tarafından kontrol edildiği bildirilmektedir (140). KF'de, insülin salınımı veya iletimi problemi olmasıdır (141). İnsülin seviyesindeki bozulma ile safra salınımının azalması gibi problemler görülür (140). Bu sebeple AGT-KF olgularında safra salgı problemleri ve sindirim bozuklukları daha fazla görülebilir.

KF olan olguların başta solunum sistemi ve sindirim sistemi tutulumuna yönelik olmak üzere, farmakolojik tedavi uygulanmaktadır. Çalışmamızdaki her iki gruptaki olgulardan antibiyotik kullananlar (AGT Grubu n=6 ve NGT grubu n=3) testlerdeki performansları düşürebileceği için çalışma dışında bırakıldı. İki grup arasında karaciğer ve safra kesesi problemleri için kullanılan ursodeoksikolik asit ilacı dışında kalan farmakolojik tedaviler ve beslenme desteklerinin kullanımı açısından farklılık yoktu. Karaciğer ve safra kesesi problemlerinin glukoz artışına bağlı görülmesi sebebi AGT olan KF olgularında medikal tedavi uygulaması ihtiyacı olmaktadır. KF tedavisinde havayolu temizleme teknikleri de önemli bir yer tutmaktadır (62). Çalışmamızda AGT grubunda beş, NGT grubunda sekizi klasik drenaj (postüral drenaj ve perküsyon) uygulamasını kullanmaktadır. AGT-KF grubundan 16 ve NGT-KF grubundan 11 birey havayolu temizlenmesi için yardımcı cihaz kullanmaktadır. İki grup arasında havayolu temizleme teknikleri kullanımı benzer düzeydedir. Literatürde glukoz tolerans bozukluğu olan KF'de havayolu temizleme tekniklerinin dağılımı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

10-18 yaş arasında AGT ve NGT olan 40 KF olgusunda yaptığımız çalışmada AGT grupta sekiz (% 38,1) olguda delF508, 13 (% 61,9) olguda diğer mutasyonlar; NGT grupta ise beş (% 23,8) olguda delF508 ve 14 (% 76,2) olguda diğer mutasyonlar türleri vardı. Ancak AGT ve NGT olan KF gruplarında mutasyonların dağılımı açısından fark yoktu. Glukoz düzeyi bozulan KF'li yetişkinler ile yapılan çalışmada, Hunt ve ark., 45 KF'li yetişkinlerde delF508 mutasyonu açısından 16 NGT'li grupta yedi homozigot, altı heterozigot, 17 prediyabetli grupta dokuz homozigot, sekiz heterozigot, 12 KFİD olan grupta sekiz homozigot, üç heterozigot mutasyon olduğu ve ayrıca üç grup arasında mutasyon açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (142). Terliesner ve ark. KFİD olan 16 ve olmayan 16 hastada yaptıkları çalışmada KFİD grubunda 14 (%88) oranında delF508 mutasyonu görüldüğünü bildirmişlerdir. Ancak gruplar arasında fark araştırması bildirilmemektedir (127). Bu bilginin ışığında literatürde glukoz duyarlılığında bozulma oluşmasının mutasyon türlerinin şuan için belirlenmiş bir ilişkisi olmadığı düşünülebilir (142).

Çalışmamıza katılan KF olgularının bakteri kolonizasyon varlığı da incelendi. Kırk KF olan çocukta yaptığımız çalışmamızda AGT-KF olan grupta 11 (% 52,4) olguda ve NGT-KF olan iki (% 10,5) olguda *P. aeruginosa* kolonizasyonu olduğunu belirledik. Bu sonuçlara göre AGT-KF olgularımızda *P. aeruginosa* kolonizasyonu görülme sıklığı NGT-KF grubuna göre belirgin olarak daha fazlaydı. İki grup arasında, yüksek oranda görülmesine rağmen, *Metisilin Duyarlı Staphylococcus aureus* kolonizasyonu görülme sıklığı açısından farklılık yoktu. Daha az oranda görülmekle birlikte AGT-KF grubunda *Stenotrophomonas maltophilia* (n=2), *Achromobacter xylosoxidans* (n=1) ve *Acinetobacter baumannii* (n=1) kolonizasyonu da görüldü. NGT-KF grubunda ise, bu kolonizasyonlara rastlanmazken, bir olguda *Burkholderia Cepacia* kolonizasyonu olduğu belirlendi. Pediatrik yaş grubundaki KF olan AGT olgularında kolonizasyon ile ilgili yapılan bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Erişkin KF hastalarında yapılan üç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birincisinde, Lavie ve ark. ortalama yaşları 22,8±9,2 yıl olan 55 KF ile yaptıkları çalışmada, NGT ve AGT olan KF gruplarında bakteriyel kolonizasyon açısından fark olmadığı bulmuştur (143). Diğer çalışmada, Ziegler ve ark. ortalama yaşları 20±7 yıl olan 59 NGT, 15 AGT ve 14 KFİD olan bireyde *P. aeruginosa*, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* ve *Brucholderia cepastia* kolonizasyonu açısından üç grup

arasında fark olmadığını belirtmiştir. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu açısından ise, KFİD'li grupta, NGT ve AGT gruplara göre fazla bulunmuştur (7). İki çalışma yetişkin NGT ve AGT olan KF'de *P. aeruginosa* kolonizasyonu açısından fark olmadığını göstermektedir (135). Başka bir çalışmada Leclercq ve ark. KF olan bireyleri sürekli glukoz takibinde olup, kan glukozu yüksek olan 12 birey ve düşük olan 26 birey olarak iki gruba ayırmışlardır. AGT olan grupta (% 83,3), NGT olan gruba (% 44) göre, *P. aeruginosa* kolonizasyonun daha fazla olduğunu belirlemişlerdir. *Staphylococcus Aureus* açısından iki grupta fark olmadığını bildirmiştir. Bu sonuçlar, çocukluk çağındaki AGT ve NGT olan KF olgularında yaptığımız çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Kan glukoz seviyesindeki artış, havayolundaki glukoz düzeyini de artırmaktadır. Havayolu yüzey sıvısında glukoz artışı olması, *P. aeruginosa* gibi bakterilerin kolonizasyonu artırması için verimli ortam oluşturmaktadır (88). Erişkin KF'de yapılan çalışmaya (135) ek olarak, bizim çalışmamızın sonuçları, çocukluk çağındaki KF'li bireylerde glukoz düzeyindeki değişimlerin, havayolunda glukoz yoğunluğunu artırarak, *P. aeruginosa* bakterilerin kolonizasyonu artışına sebep olabileceğini göstermesi açısından önemlidir (88). Kolonizasyonun artması ile ileriki yaşlarda solunum fonksiyonlarının düşebileceği ve alevlenmeler ile hastaneye başvuru ve yatış sıklığının artabileceği (81) göz önüne alınmalıdır. Glukoz düzeyinin artması KF için fazladan hastalık yükü oluşturduğundan (143), özellikle çocukluk çağından başlanılmak üzere kan glukoz düzeyinin kontrol altına almasına özen gösterilmesi önemli olabilir. Bu sayede NGT olan KF'li yaşlıları gibi, AGT-KF çocukların gelişimi, yaşam süresi ve hastalık sürecinin de olumlu yönde etkileneceği bilinmelidir. Bu tedaviler sayesinde diğer diyabet hastalığına sahip yaşlıları gibi AGT-KF çocukların gelişimi, yaşam süresi ve hastalık sürecinin de olumlu yönde etkilenebilir (144).

Çocukluk çağındaki KF olgularında AGT ve NGT grupları, OGTT, HbA1c, açlık kan glukozu ve insülin düzeyleri değerlendirildiğinde, AGT grubunun OGTT başlangıç ve ikinci saat glukoz düzeyi ve HbA1c değerlerinin NGT grubundan beklenildiği gibi yüksekti. AGT grubundaki yedi çocukta KFİD olduğu görüldü. Herhangi bir zamanda ölçülen açlık kan glukozu ve tokluk kan glukozu, ölçülen açlık ve tokluk kan insülin düzeyleri açısından çalışmamızdaki AGT ve NGT grupları arasında fark yoktu.

OGTT testinin başlangıcında glukozun 100 mg/dl veya testten iki saat sonra ölçülen glukozun 140 mg/dl üstünde olması tanı koymak için kullanılır. OGTT testi yapılmadığında HbA1c'nin % 6,5'ten fazla olması da, glukoz toleransında bozulma olduğunu bildirir. Kandaki üç aylık glukoz düzeyini gösteren HbA1c değerinin yüksek olması, KF'li bireylerde glukoz düzeyi hakkında bilgi edinmemizi sağlar (85). Literatüre bakıldığında Causer ve ark. 19 KFİD olan, sekiz AGT'li ve 19 NGT'li 46 yetişkin KF'de yaptıkları çalışmada HbA1c'nin KFİD grubunda AGT ve NGT gruplarına göre fazla ve AGT grupta ise, NGT gruba göre daha yüksek olduğu olduğunu göstermişlerdir (145). Foster ve ark. ise, çocuk KF grubunda, HbA1c'nin KFİD grubunda % 6,9±1,7, AGT grubunda % 5,6±0,5 ve NGT olan grupta % 5,4±0,4 olduğunu; glukoz duyarlılığındaki bozulmanın artması ile HbA1c'nin arttığını göstermiştir (128). KF'de HbA1c düzeylerinin aralıklı olarak izlenmesi önerilebilir.

Literatürde yapılan incelemede KF'li gruplarda yapılan çalışmalarda yetişkinlerde glukoz bozulmanın % 25 oranında olduğunu gösteren çalışmalar olduğu görüldü (146). Lavie ve ark. ortalama yaşları 22,8±9,2 yıl olan 55 KF'li bireyde yaptıkları çalışmada, sekiz (% 69) kişinin NGT, 13 (% 23,7) kişinin AGT ve dört (% 7,3) kişinin KFİD olduğunu bulmuşlardır (143). Leclercq ve ark. tarafından yetişkin 38 KF'den 14'ünde anormal glukoz toleransı (9 AGT, 5 KFİD) görüldüğü bildirilmiştir. Sürekli glukoz takibine göre 12 kişinin glukoz düzeyinin 26 kişilik gruba göre daha kötü olduğu, HbA1c'nin ise, daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (135). Çocuklarda ise, KF ilişkili glukoz düzey anormalliklerini araştıran çalışmaların biraz daha kısıtlı olduğu görülmektedir. Prentice ve ark. tarafından 27 KF'li hastanın 20'sinde (% 74) NGT, dördünde (% 15) AGT ve üçünde (% 11) KFİD olduğu bildirilmiştir (147). Prentice ve ark. sürekli glukoz takibinde 10 yaş altında 11 KF'li çocuktan altısında anormal glukoz düzeyi (dördünde aralıklı anormallik, ikisinde sürekli anormallik) görüldüğünü bildirmiştir (148). Yi ve ark., altı yaş altındaki 23 KF'den dokuzunda anormal glukoz toleransı olduğunu göstermişlerdir (149). Çocukluk çağında AGT ve diyabet görülebildiğinden, KF ile ilgili yapılacak araştırmalarda, glukoz düzeyindeki bozulma ve diyabet varlığının bilinmesi de önemli olabilir. Ek olarak, ilerleyen yaşlarda KF'li bireylerde glukoz anormallikleri ve KFİD görülme riski artabileceğinden olguların belirli aralıklar ile takipleri önemli olmaktadır.

KF'de hastalık bulgusu olarak ilk başta pulmoner fonksiyonlarda bozulma görülür. Literatürdeki bilgiler, artan glukoz düzeyinin pulmoner fonksiyonları azalttığını göstermektedir (129, 139). Glukoz düzeyinde bozulma olan ve olmayan KF'li çocuklarda solunum fonksiyonları da ölçüldüğü için antibiyotik alan hastalığı alevlenmiş olan AGT gruptan altı ve NGT gruptan üç birey çalışmadan dışlandı. Causer ve ark. 19 KFİD olan, sekiz AGT'li ve 19 NGT'li 46 yetişkin KF'de yaptıkları çalışmada antibiyotik alma süresinin AGT grupta diğerlerine göre daha fazla olduğu bildirmişlerdir (145). Literatürdeki bu bilgiler, yetişkinlerde glukoz düzeyindeki artış enfeksiyon geçirme sıklığının arttığını ve tedavi sürecinin olumsuz etkilediğini göstermektedir (150). KF'li çocuklarda ise AGT olan grupta bakteri kolonizasyonun daha fazla olduğu çalışmamızda gösterildi. Çalışmadan dışlanan birey sayıları göz önüne alındığında, aslında glukoz düzeyindeki artışın çocuklarda da antibiyotik kullanım oranını artırdığı söylenebilir

Literatürdeki bilgiler, KF olan çocukların solunum fonksiyonlarının sağlıklı yaşlılarına göre daha düşük olduğunu göstermektedir (151). Çalışmamızda AGT ve NGT olan KF'li çocuklarda yüzde FEV₁, FVC, PEF, FEV₁/FVC ve FEF_{%25-75} değerleri ve z skorları arasında fark olmadığı görüldü. AGT-KF grupta 16 çocukta ve NGT-KF grubunda 10 çocuk olguda FEF_{%25-75} değerleri beklenen değerlerinin % 80'inin altındaydı. Literatür incelendiğinde KFİD olan çocuklarda yapılmış iki çalışmaya rastlanmıştır (127, 129). Terliesner ve ark., KFİD olan ve olmayan 32 çocuk KF hastasında yaptıkları çalışmada sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında KF olan her iki grupta FVC, FEV₁ ve FEF₇₅ değeri z skorlarının düşük olduğunu bildirmişlerdir. Diyabeti olan grupta FVC, FEV₁ ve FEF₇₅'in ortalama z skorlarının daha düşük olduğu ve yıllık takiplerde FVC ve FEV₁'in diyabetli grupta daha çok düştüğü ve FEF_{%75}'in her iki grup içinde azaldığı belirtilmiştir (127). Bizzarri ve ark. 17 KFİD ve 52 NGT'li çocukta yaptıkları çalışmada FEV₁'in KFİD grubunda test ölçümünde ve takip ölçümlerinde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (129). Bu iki çalışma incelendiğinde, çocukluk çağındaki KF olgularında, KFİD olduğunda solunum fonksiyonlarının düştüğü görülmektedir. Çalışmamızda AGT ve NGT'li gruplar arasında fark olmayışının sebebi, solunum fonksiyonlarının KF'li çocuklarda glukoz düzeyi artışından daha az etkilenmesi olarak düşünülebilir.

Glukoz düzeyinde bozulma olan KF'li bireylerde solunum fonksiyonlarını değerlendiren çalışmaların daha çok yetişkin grupta yapıldığı görülmektedir (7, 100, 130, 142, 143). Ziegler ve ark. 59 NGT, 15 AGT ve 14 KFİD'li yetişkinde yaptıkları çalışmada, FVC ve FEV₁'de gruplar arasında fark olmadığını göstermişlerdir (7). Hunt ve ark., 16 NGT'li 17 prediyabetli, 12 KFİD olan yetişkin KF'li ve 15 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada dört grup arasında %FEV₁ açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (142). Ziai ve ark., yetişkin 10 NGT, 10 AGT ve 16 KFİD olan olguda yaptıkları çalışmada, üç grup arasında %FEV₁ açısından fark olmadığını bulmuşlardır (100). Sheikh ve ark. erişkin yaştaki bireylerden oluşan KF olgularda 14 NGT, sekiz AGT ve dört KFİD olan grupta %FEV₁ açısından fark olmadığını göstermişlerdir (130). Lavie ve ark., 55 yetişkin KF'li bireyde yaptıkları çalışmada, solunum fonksiyon testinde FEV₁, FVC, FEF_{%25-75} ve PEF değerlerini ölçmüş ve FEV₁'in NGT gruba (% 74±21) göre AGT grupta (% 57±19), daha düşük olduğunu göstermişlerdir (143). Causer ve ark., 19 KFİD olan, sekiz AGT ve 19 NGT olan 46 yetişkin KF'de yaptıkları çalışmada, %FEV₁ ve %FVC'nin AGT ve KFİD grubunda, NGT gruba göre, daha düşük olduğunu göstermişlerdir (145). İwanicki ve Logomarsino 12 çalışmayı incelemiş ve iki çalışmada FEV₁'in AGT grupta, NGT gruba göre daha düşük olduğunu göstermiştir (152). KF'de ilerleyen yaş ile birlikte glukoz düzeyinin artışı daha sık görüldüğünden, solunum fonksiyonlarının daha kötüleştiği bilinmektedir (80, 81). Glukoz bozukluğu olan ancak diyabeti olmayan KF'li bireylerin erken yaşlarda solunum fonksiyonlarının glukoz bozukluğu olmayan KF'li çocuklara benzer gibi olabileceği fakat solunum fonksiyonlarındaki azalmanın, eşlik eden glukoz tolerans bozukluğu ile ilerleyen hastalık süresince daha fazla olabileceği düşünülmelidir (127). Ek olarak, KF'li grupta diyabet gelişmesi solunum fonksiyonlarının düşmesine sebep olabilmektedir. (81, 87, 145). Bu sebeple AGT olan KF olgularında özellikle solunum fonksiyonları ve glukoz düzeyleri belli aralıklar ile değerlendirilmeli ve hastalık durumunda kötüleşme görülmeden önlemler alınmalıdır.

Causer ve ark. 19 KFİD olan, sekiz AGT'li ve 19 NGT'li 46 yetişkin KF'de yaptıkları çalışmada antibiyotik alma süresinin, AGT grupta diğerlerine göre daha fazla olduğu bildirmişlerdir (145). Bu çalışma ile glukoz düzeyindeki bozulma sebebi ile erken yaşlarda solunum fonksiyonlarında düşmesine sebep olabileceği ve alevlenme sıklığını ve iyileşme süresini artırabileceği düşünülebilir (81, 129). Hastalık

progresyonunun kötüleşmesini önlemek ve akciğer fonksiyonlarını korumak amacı ile mukus temizliğine ek olarak, kan glukoz düzeyini kontrol altında tutmayı sağlayacak aktivite ve eğitimler önerilmelidir. Bu sayede AGT-KF grubun solunum fonksiyonlarının azalması kontrol edilebilir (139). Bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnsülin salınım bozukluğu olan bireylerde glukozun kas içine girmesi zorlaşmaktadır. KF'li bireylerde de yetersiz insülin salınımı veya insülin iletimi ile glukoz kasa girmesi azalır ve kanda birikir. Kasa geçen glukoz miktarı azaldığı için, kas glukoz metabolizması bozulduğu düşünülebilir (153). Glukozun azalması, alınacak olan enerjinin azalmasına sebep olarak, kasların aktivite sırasında yeteri kadar kuvvet oluşturamamasına neden olabileceği düşünülebilir. Literatüre bakıldığında, KF'li çocukların solunum fonksiyonlarının sağlıklı yaşlılarına göre azaldığı gösterilmektedir (151). Yapılan çalışmalar, KF olan çocukların solunum kas kuvvetinin aynı yaştaki sağlıklı yaşlılarına göre düşük olduğunu göstermektedir (154). Çalışmamızda AGT ve NGT olan KF grubu olgularda MIP ve MEP, % MIP ve %MEP ile belirlenen solunum kas kuvveti değerlerinde belirgin farklılık yoktu. Hastaların klinik durumlarının farklılık göstermesi iki grup arasında fark olmayışının bir sebebi olarak sayılabilir. Her iki grubun %MIP değerleri normal sınırlardayken, AGT olan grubun %MEP değeri ortalamasının beklenen değer % 80'inin altındaydı. Bu sonuç AGT olan KF'de ekspiratuar kas kuvvetinin etkilenebileceğini düşündürülebilir. Literatürde glukoz düzeyi bozuk KF'li çocuk ve erişkin gruplarda solunum kas kuvvetini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Heimer ve ark. yaptıkları çalışmada T1DM çocukların solunum kas kuvvetinin sağlıklı yaşlıları ile benzer olduğunu bildirmişlerdir (155). Çalışmamızda KF'lilerde de glukoz anormallikleri bağlı olarak solunum kas kuvveti azalabileceği gibi bu durumun KF'den kaynaklanabileceği de göz önüne alınmalıdır. İleri takiplerde düzenli olarak solunum fonksiyonları ile birlikte solunum kas kuvveti de değerlendirilmelidir. Çalışmamızda güç analizi MEP değerlerine göre yapılmadığından, birey sayısı artırılarak yapılacak ileri çalışmalarda AGT olan KF'de ve KFİD'de solunum kas kuvvetinin detaylı olarak araştırılması önerilebilir.

Literatürde yer alan önceki çalışmaların verileri, KF'li çocuklarda sağlıklı yaşlılarına göre quadriceps femoris kas kuvvetinin azaldığını göstermektedir (126). Literatür incelendiğinde, KF'de glukoz düzeyinin kas kuvveti üzerine etkisini inceleyen çalışma olmadığı görüldü. AGT-KF ve NGT-KF'li çocuklar ile yaptığımız çalışmada, her iki grupta da quadriceps femoris kas kuvvetinin beklenen değer yüzdesi % 80'in altında olduğu belirlendi. AGT grubunun değerleri ayrıca belirgin olarak NGT grubunun değerlerinden daha düşüktü. Bu sonuçlara göre KF'de quadriceps femoris kas kuvvetinin azalmakta ve bu azalma AGT ile daha da belirgin hale gelmektedir. KF'de bozulan insülin metabolizması sebebi ile kasa glukoz geçişinde problem olabileceği (156) göz önünde bulundurulmalıdır. Kas içerisinde azalmış olan glukoz seviyesi, mitokondriyel fonksiyonun bozulması sonucu hem aerobik hem de anaerobik metabolizmanın bozulmasına ve yeterli enerji oluşumunun azalmasına sebep olabilir (157). Bunun sonucunda, KF'li çocukların kas kontraksiyonlarının yetersiz olabileceği (158) tahmin edilmektedir. Glukoz seviyelerindeki artış kontrol altına alınmadığında ilerleyici olarak quadriceps femoris kas kuvvetinin azalmasına sebep olabileceği (159) düşünülmelidir. Diğer solunum yolu hastalığı bulunan bireyler gibi KF'de insülin düzeyindeki bozulmalar KF'de de quadriceps femoris zayıflığına sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (160).

Literatürdeki bilgiler, KF'li çocuklarda el kavrama kuvvetinin sağlıklı yaşlılarına göre daha az olduğunu göstermektedir (161). Yaptığımız çalışmada AGT olan ve olmayan KF'li olgularda el kavrama kuvveti de değerlendirildi. AGT ve NGT olan grupların grup arasında dominant ve nondominant el kavrama kuvvetleri açısından fark yoktu. NGT olan grupta beklenen değer yüzdesi olarak ifade edilen el kavrama kuvveti normal sınırlardaydı. AGT grubunda ise, ortalama değer, beklenen değer % 80'nin altındaydı ve NGT grubundan belirgin olarak daha düşüktü. KF'de glukoz düzeyi bozukluğu ve el kavrama kuvvetini birlikte değerlendiren çalışmaya rastlanmadı. Bu sonuçlara göre, AGT olan olgularda el kavrama kuvvetinin beklenen değer yüzdesi olarak ifade edilmesi yön gösterici olabilir.

KF'li çocuklarda solunum fonksiyonları sağlıklı yaşlılarına göre daha düşük olduğu bilinmektedir (151). Ek olarak KF'de solunum fonksiyonlarının azalmasının el kavrama kuvvetinin azalması ile ilişkili olduğunu gösterilmektedir (162).

Literatürdeki bilgiler, tip 2 diyabetli bireyler ile yapılan çalışmalarda solunum fonksiyonlarının ve el kavrama kuvvetinin azaldığı bildirmektedir (163). Bu sebeple AGT grupta el kavramanın NGT gruba göre daha düşük olmasının sebebinin glukoz artışından kaynaklandığı düşünülebilir. KF'li bireylerde glukoz metabolizması bozulduğunda tip 2 diyabetli bireylerde olduğu gibi el kavram kuvvetinin azalabileceği (164) düşünülebilir. KF'de görülen insülin problemleri sebebi ile kasa glukoz geçişindeki bozulma görülebilir (156). Önkol ve el bölgesinde bulunan kasların da iskelet kası olduğu bu sebeple bozulan insülin düzeyi ile bu grup kaslara glukozun geçişinde bozulmalar görülebilir. Kavramayı sağlayan bu kas gruplarının metabolik aktivitesinin bozularak yeterli kuvvet açığa çıkaramayacağı düşünülebilir (165).

Literatürde KF'li çocuklarda GYA sağlıklı yaşlılarına göre azalmış olduğu bildirilmektedir (126, 166). Almeida ve ark., ortalama yaşları $9,54 \pm 1,94$ olan KF'li bireylerde yaptıkları çalışmada, GYA'yı değerlendirmek amacı ile Glittre Günlük GYA testi kullanmışlardır. Test öncesinde ve sonunda kalp hızı, kan basıncı, SpO_2 , solunum frekansı ve dispne algısı değerlendirilmiştir. Test sonu SpO_2 test öncesine göre daha düşük bulunurken, test sonrası kalp hızı, kan basıncı ve solunum frekansı test öncesine göre yüksek bulunmuştur. Dispne algısında test öncesi ve sonrasında fark bulunmamıştır. Çalışmaya katılan bireyler testi aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklıların % 99,4'ünde ve ortalama 2,94 dk ile tamamlamışlardır. Testte bireylerin % 19'unda kalp hızının, maksimal kalp hızının % 50'sine, % 81'inin ise, maksimal kalp hızının % 50-82 aralığına ulaştığı görülmüştür (166). Arıkan ve ark. 7-25 yaş arasında olan KF'li bireylerde GYA değerlendirmek amacı ile Glittre GYA kullanmışlardır. Test esnasında değişim kalp hızı, solunum frekansı, SpO_2 dispne, genel ve bacak yorgunluklarını kaydetmişlerdir. Test süresi, solunum frekansı, dispne algısının KF grupta sağlıklı gruba göre daha fazla olduğunu, kalp hızı, SpO_2 , genel ve bacak yorgunluğunda iki grup arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda GYA, Glittre GYA ile değerlendirildi. Bu test KOAH olan bireyleri değerlendirmek amacı ile geliştirilmiştir (116). Fonksiyonel kapasiteyi ve günlük yaşam içerisindeki birçok aktiviteyi değerlendiren bir testtir (167). GYA'yı değerlendiren anketlerin ucuz ve kolay uygulanabilir olmasına rağmen, hastaların psikolojik ve kognitif durumunun bozuk olması gibi durumlar ile karşılaşılmaktadır (168). Hastaların test sırasında çeşitli aktivitelere verdiği kardiyak, solunumsal, yorgunluk ve metabolik açıdan verdiği

yanıtları değerlendirmesi ile GYA'yı değerlendiren anketlere göre, objektif bir testtir (114). Çalışmamızda AGT ve NGT olan KF gruplarının Glittre GYA testi süreleri açısından belirgin bir farklılık yoktu. Literatürde yapılan inceleme de NGT olan KF'li çocukların sağlıklı yaşlılarına göre daha uzun sürede testi tamamladıkları ve semptomlarının daha fazla olduğu görülmektedir (166). AGT-KF grupta yapılan çalışmaya rastlanmamıştır. Bunun için test performansının araştırılması için glukoz tolerans duyarlılığına değişme olan KF'li çocuklarda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Glittre GYA testi öncesi ve sonrasında hemodinamik yanıtlar, oksijenasyon düzeyi, dispne ve yorgunluk algısı da değerlendirildi. AGT-KF olgularında, NGT-KF olan çocuklara göre test öncesi başlangıç kalp hızı ve başlangıç dispne algısının daha fazla olduğu belirlendi. NGT olan grupta test sırasındaki kalp hızı değişimi AGT grubun kalp hızı değişiminden daha belirgindi. İki grubun Glittre GYA testine olan kan basıncı, oksijenasyon, dispne ve yorgunluk cevapları birbirine benzerdi. AGT-KF olan çocuklarda istirahatte belirlenen daha yüksek kalp hızı, insülin salınımında bozulmadan kaynaklanan artmış kan glukozunun, inflamatuvar sitokinleri artırması sebebi sonucu olduğu düşünülebilir (169). Artan glukozun inflamatuvar maddeleri artırması ile LDL kolesterolü, trigliserid ve plazmojen aktivatör inhibitörünü artırarak kardiovasküler fonksiyonlarda bozulmaya sebep olmaktadır (170). Çeşitli hastalıklarda, kan glukozundaki artışın, kardiyak fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (171). Literatürdeki çalışmalar, KF'de kalp hızının sağlıklı yaşlılarına göre fazla olduğu bildirilmektedir (166). Ek olarak KF'de glukoz düzeyinin bozulmasının da kardiyak fonksiyonları etkilediği, GYA esnasında kalp hızının daha fazla artarak daha çok efor oluşturabileceği düşünülebilir (172). Bu duruma ileri yaşlarda kan yağlarında artma ve koroner arter hastalıkları gibi ek kardiovasküler risklerin de katılabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda NGT grubun test sırasında kalp hızı değişimi daha fazlaydı. Anlamlı fark oluşturmamasına rağmen NGT grubun test süresi AGT grubundan daha düşüktü. Kalp hızındaki değişimin aynı testte fazla olması, yürüme hızından kaynaklanabilir (173) ve testin daha kısa sürede tamamlanması ile ilgili olabilir.

İstirahatte dispne algısının artması, glukoz düzeyindeki değişmeye bağlı olarak sistemik inflamasyonun artması ve periferde oksijenin düşmesi nden kaynaklanabilir (174). Solunum yolu ve kas metabolizması glukoz düzeyi artışından etkilendiği için (88, 153), glukoz anormallikleri olan KF'li bireylerin GYA'da daha fazla dispne yaşadıkları düşünülebilir.

Çalışmamızda GYA test toplam süresinin AGT ve NGT gruplarında, kan glukoz ve insülin seviyeleri ile de ilişkili olmadığı görüldü. Literatürde yapılan inceleme de KF'li çocukların sağlıklı yaşlılarına göre daha uzun sürede testi tamamladıkları ve semptomlarının daha fazla olduğu görülürken (166), glukoz düzeyinde bozulma olan KF grupta yapılan çalışmaya rastlanılmamıştır. AGT'li çocukların anlamlı olmamasına rağmen testi tamamlama süreleri daha fazladır. AGT ve NGT grupları arasında test performansı açısından hem fark hem ilişki olmamasının sebebi, bu test için vaka sayısının yetersiz kalmış olması olabilir. Daha çok vaka ile yapılacak olan incelemede AGT-KF'li çocukların GYA'daki performansının NGT-KF gruba göre değişimi belirlenebilir.

Literatüre bakıldığında KF'li olgularda sağlıklı yaşlılarına göre fonksiyonel kapasitenin azaldığı bildirilmektedir (134, 151). Literatürde yapılan incelemede KF'de glukoz düzeyinde bozulma ile ilgili sadece Ziegler ve ark. yaptığı bir çalışmaya rastlanmıştır (7). Çalışmaya 10 yaş üstü AGT olan 15, KFİD olan 14 ve NGT olan 59 KF'li bireyler katılmıştır. 6DYT mesafesinde gruplar arasında fark olmadığını bulunmuştur (7). Çalışmamızda fonksiyonel egzersiz kapasitesi 6DYT ile değerlendirildi. AGT olan çocukların 6DYT mesafesi NGT olan çocuklardan daha düşüktü. Her iki grubun %6DYT mesafesi değerleri beklenen değerlerin % 80'inden büyüktü. Bu durum AGT olan ve olmayan KF gruplarının egzersiz performansının korunmuş olduğunu gösterebilir.

Çalışmamızda, AGT grubunun 6DYT testi öncesinde ölçülen başlangıç kalp hızı değeri NGT grubundan yüksekti. AGT-KF grupta istirahat kalp hızının yüksek olması, çocuklarda glukoz düzeyi yükselmesine ikincil olarak geliştiği düşünülmelidir. KF'li grupta glukoz düzeyinin artması da kalp tutulumu görülebilen bu hastalıkta (166) literatürde diyabetli bireylerde kan glukoz düzeyinde ki bozulmaların kardiyak fonksiyonları bozduğu ve kardiyak kökenli çeşitli hastalığın olmasını yol açması gibi

(171) KF'li hastalarda kardiyak kas fonksiyonları bozulabilmektedir (175). Glukoz düzeyindeki bozulma ile kardiomyopati oluşmaktadır (176). Glukoz düzeyinin artması ile kalp kaslarındaki patolojinin artmasına ve ilerleyen süreçte diyabetik kardiomyopati ve kalp yetmezliği oluşturmaktadır (176). Bu bilgiler ile birlikte KF'li çocuklarda da glukoz düzeyinde bozulma ile kalp kasında patolojiler görülebilir. Bu durum çocukların fonksiyonel kapasiteleri olumsuz yönde etkileyebilir.

AGT grubunda test sonrası SpO₂ NGT grubundan düşük olmakla birlikte normal sınırlardaydı. Ziegler ve ark., AGT ve KFİD olan grupta 6DYT test öncesi, test sonu ve SpO₂ fark değerinde, NGT gruba göre daha düşük olduğunu belirlenmiştir (7). Glukoz düzeyindeki artışın gaz değişimini olumsuz yönde etkileyebildiği bilinmektedir. Bu sebeple perifere ulaşan oksijen azalmakta olduğu düşünülebilir (177). KF'de egzersize ve artan metabolik iş yüküne cevap olarak SpO₂ değişimi olabilmektedir (178). Özellikle kliniği daha kötü olan KF'li hastalarda bu değişimin miktarı artmaktadır (179). Pulse oksimetre ile yapılan ölçümlerde % 3'lük bir sapma olması beklenen bir durumdur (180). Bu nedenle, iki grup arasında kaydedilen oksijenasyondaki bu farklılık klinik olarak önemli olmayabilir.

Çalışmamızda, AGT grubu 6DYT'ni daha yüksek dispne ve genel yorgunluk algılaması ve bacak yorgunluk ile bitirdi. Çalışmamızda da olduğu gibi glukoz seviyesi artmış olan KF olgularında dispne ve yorgunluk algılamasının daha fazla olması sebebi ile test mesafesinin daha kısa olduğu tahmin edilmektedir. Kasta glikojen deposu, egzersiz sırasında glukoz oksidasyonu ile aktivitenin devam ettirilmesini sağlar (181). Kasta glukozun yetersiz olması ile aktivite sırasındaki endurans azalacak ve yorgunluk görülebilecektir (181). İnsülin düzeyinde bozulma ile kanda artan glukozun alt ekstremitelere kaslarına geçişinin olumsuz etkileyeceği ve performans hızını korumakta zorlanabileceği düşünüldü (181). AGT grupta da perifere ulaşan oksijen azalabilir (177). Bu duruma kaslardaki glukoz metabolizmasının bozulmasının eşlik etmesi, kaslarda hipoksi görülmesine ve aerobik metabolizmayı sürdürmekte zorlanmasına sebep olmaktadır (182). Glukoz bozukluğu erken anaerobik enerji üretimine geçmesi ile sonuçlanabilir (181). Bunun sonucu olarak ortaya çıkan laktik asidin erken yorgunluk oluşturabileceği düşünülebilir (183). Oluşan yorgunluk ile çocukların aktiviteyi sürdürme hızları azalmaktadır (181) ve bu durumun aynı süre içinde daha

kısa mesafe yürüme testleri sebep olabileceği (184) göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabetik olan bireylerde 6DYT mesafesinin sağlıklı gruba göre azaldığı ve fonksiyonel kapasitenin azaldığı bildirilmektedir (185). Glukoz düzeyindeki artış, egzersiz kapasitesini olumsuz etkilemektedir (186). Bu sebeple, AGT-KF çocuklar da uygun koşullarda kan glukoz düzeyi kontrolü ile aerobik egzersiz eğitimine yönlendirilmelidir.

21 AGT ve 19 NGT olan KF çocukta yaptığımız çalışmada maksimal egzersiz kapasitesi mekik yürüme testi ile değerlendirildi. Bu testte olguların tamamladığı mesafe ve ulaştıkları oksijen tüketimi değerleri açısından iki grup arasında fark yoktu. AGT ve NGT olan KF olgularının ulaştıkları mesafe yüzdeleri beklenen değerlerin % 80'nin altındaydı. Buna göre, her iki grupta da maksimal egzersiz kapasitesinin azaldığı söylenebilir. Causer ve ark. 19 KFİD olan, sekiz AGT ve 19 NGT olan 46 yetişkin KF'de egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacı ile KPET yapmışlardır. Oksijen tüketiminin AGT ve KFİD olan grupta NGT gruba göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir (145). Foster ve ark 83 KF'li çocuklarda egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacı ile KPET yapmışlardır. VO₂ tüketiminin KFİD grubunda NGT gruba göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır (128). Bu çalışmalar ile birlikte düşünüldüğünde, glukoz düzeyinde bozulma olan hem yetişkin hem de çocukluk çağındaki KF'li bireylerde, KPET yapılarak değerlendirilen VO₂ tüketiminde azalma olduğunu görülmektedir (128, 145). Mekik yürüme testi KF'de maksimal egzersiz kapasitesini değerlendirmede KPET'e benzer sonuçlar veren bir saha testidir (109). Çalışmamızda VO₂ tüketimi doğrudan ölçülmemiş, mekik yürüme testi mesafesinden yordanmıştır (109). Çalışmamızda VO₂ tüketimi açısından iki grupta fark olmaması sebebinin, farklı test yöntemi kullanılmış olması veya çocukluk döneminde glukoz tolerans bozukluğunun egzersiz kapasitesini değiştirebilecek düzeyde olamaması olarak düşünülebilir. İlerleyen yaş ile birlikte egzersiz kapasitesinin düşmesi göz önünde bulundurularak, AGT olan KF'li çocuklar için düzenli egzersiz ve fiziksel aktivite alışkanlığının oluşturulması önerilebilir.

Çalışmamızda mekik yürüme testi sırasında hemodinamik değişkenler, SpO₂, dispne ve yorgunluk algılaması da ölçüldü. Test sırasında AGT grubunun NGT grubuna göre daha düşük SpO₂'nin değerleri kaydedildi. Test sırasında değerlendirilen

dispne algılaması anlamlı olmamakla birlikte, AGT grubunda NGT grubuna göre daha fazla olma eğilimindeydi. Caser ve ark. SpO₂ değişimi açısından gruplar arasında fark olmadığını; dispne algısının KFİD grubunda diğer gruplara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. KFİD olanların % 10,5'inde ve AGT'li gruptan % 11,1'inde SpO₂ % 90 altına düştüğü ancak NGT'li grupta düşme olmadığı bildirilmiştir (145). Bu çalışma ile birlikte düşünüldüğünde, glukoz düzeyindeki bozulma efor gerektiren aktiviteler esnasında KF'li çocuk ve bireylerin periferik oksijen oranının daha fazla düşmesine sebep olabileceği düşünüldü (177). Bu sebeple glukoz ve insülin düzeyinde bozulma görülen KF'li çocukların artan efor ile birlikte oksijen oranının ani düştüğü görülebilir (7, 179). İstirahat diastolik kan basıncının AGT grupta NGT gruba göre daha yüksek olduğu bulunurken, hem istirahat hem de test sonu sistolik kan basıncında ve test sonu diastolik kan basıncının iki grup arasında fark yoktu. Literatürde glukoz artışının hem istirahat hem de egzersiz sırasında kan basıncında artmaya sebep olduğu bildirilmektedir (187). Tip 2 diyabetli bireyler gibi glukoz anormalliği görülmesi KF'li çocuklarda egzersiz kapasitesinin düşmesi, kalp hızı ve kan basıncının artması gibi kardiyak fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği düşünülebilir (188). Glukoz artışı ilerleyen dönemlerde hipertansiyona sebep olmaktadır (187). Bu bilgiler ile AGT olan KF'li bireylerde ilerleyen yaşlarda hipertansiyon gelişebileceği göz önünde bulunmalı (187) ve KF'li çocukların kan glukozunun yanı sıra kan basınçları da değerlendirilmeli ve izlenmelidir. Çalışmamızda AGT grupta istirahat yorgunluk algısı daha fazla olduğu, test öncesi ve sonrası açısından bacak yorgunluğu açısından iki grupta fark olmadığı görüldü. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde glukoz düzeyindeki artışın yorgunluk algısını artırmakta olduğu bilinmektedir (189). Bu bilgiler ışığında KF'li çocuklarda da glukoz düzeyindeki bozulmanın yorgunluk artışına sebep olabileceği düşünülebilir.

Literatürde aktivite düzeyinin sağlıklı grupta KF gruba göre yüksek olduğunu bildirilmektedir (190). Çalışmamızda AGT grupta olguların % 80,9'u ve NGT grupta % 84,2'si inaktifti. Her iki grupta da sağlığı koruyucu düzeyde yeterli fiziksel aktivite yapan bireylerin oranı ortalama % 5'ti. Buna göre çalışmamızda AGT olan ve NGT olan gruplarda fiziksel aktivite düzeyi benzer şekilde düşüktü. Literatürde glukoz düzeyi bozulan KF çocuklarda fiziksel aktivite düzeyi ile bilgi yer alamamaktadır. 18 KFİD olan yetişkin bireyde yapılan bir çalışmada fiziksel aktivite düzeyi yedi günlük

aktivite günlüğü ile değerlendirilmiştir. Bireylerin % 96,1'i hafif aktivite, % 2,5'u orta şiddetli aktivite, % 0,5'i şiddetli aktivite ve % 1'inin çok şiddetli aktivite yaptığı bulunmuştur (191). Literatürde glukoz metabolizması bozulmuş olan bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri azaldığı bildirilmektedir (192). Çocukluk çağında AGT olan KF'de fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ziai ve ark. 36 KF'li yetişkinde yaptıkları çalışmada üç gün toplam enerji harcaması ve adım sayılarını sensewear arm band ile değerlendirmişlerdir. Ayrıca üç günlük beslenme kaydı tutmuşlardır. NGT, AGT ve KFİD grupları arasında toplam enerji harcaması, adım sayısı, beslenmelerindeki karbonhidrat, yağ ve protein yüzdeleri açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (100). Yetişkinlik ve çocukluk çağında KF'li bireylerde glukoz düzeyindeki değişikliklerin enerji harcamasının azaldığını veya aktiflik düzeyinin azaldığını gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda anlamlı fark olmamasına rağmen, AGT-KF olan bireylerde fiziksel aktivite ve enerji harcaması düşük ve inaktiflik oranı daha fazlaydı. İki grup arasında fark olmamasının sebebi, glukoz bozukluğunun, çocukluk çağı KF olgularında fiziksel aktiviteyi NGT olan olguların ötesinde azaltabilecek düzeyde etkin olmamasından kaynaklanabilir (100). Çalışmamıza katılan olgularda özellikle sportif aktivite gerektiren derslerin olduğu günlerde NGT-KF'ler daha aktif olurken, AGT grubun aktivite düzeyini değiştirmedeği görüldü. Bu durum kalp hızı, dispne ve yorgunlukların NGT gruba göre yüksek, SpO₂'nin düşük olmasından kaynaklandığı, aynı aktivite için daha fazla enerji harcaması olacağı ve semptomların artabileceğinden kaynaklandığı düşünülebilir (7, 166, 172, 177). Bu durumda azalmış olan fiziksel aktivite (190) glukoz yüksekliği gibi hastalıklara yeni semptom ve şikayetlerin eklenmesi KF'li bireylerinde diyabetli bireylerde olduğu gibi aktivite yapmaktan kaçınmasına (192) sebep olduğu düşünülebilir. KF'de çocukluk çağından başlayarak fiziksel aktivite düzeylerinin düzenli aralıklarla izlenmesi önerilebilir. Fiziksel aktivitenin birey sayısı artırılarak ve objektif yöntemler kullanılarak değerlendirilmesi bu konuda yön gösterici olabilir. Glukoz bozukluğu olsun veya olmasın bütün KF'li çocukların fiziksel aktive düzeyini artıracak aktiviteler önerilmelidir. Belirlenen rutinlerde egzersiz ve aktivite düzeyleri takip edilmeli ve gerekli danışmanlık hizmetleri verilmelidir.

Literatürde KF'li bireylerde fiziksel uygunluğun azaldığı gösterilmektedir (126). Ancak KF'de glukoz düzeyindeki değişiklikler ile fiziksel uygunluk düzeyinde oluşan

değişim ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda 40 KF'li çocuğun fiziksel uygunluğunu değerlendirmek amacı ile MFUT yapıldı. Fiziksel uygunluk yaşama ilgili kuvvet, güç ve kardiyorespiratuar uygunluk gibi birçok bileşeni içermesi açısından önemlidir (193). KF'de fiziksel uygunluk düzeyi ile ilgili bir çalışmada KF'li çocuklarda anaerobik gücü gösteren vertikal sıçrama mesafesinin sağlıklı gruba göre azaldığı gösterilmiştir (126). Çalışmamızda anaerobik güç bileşenini değerlendiren vertikal sıçrama testi mesafesi ve zirve anaerobik güç değerinde, AGT olan grubun NGT olan gruba göre daha düşük değerlere ulaştığı belirlendi. 40 KF'li çocuk ile yaptığımız çalışmamızda anaerobik gücü değerlendirmek için vertikal sıçrama testi kullanıldı. Vertikal sıçrama mesafesi AGT grupta $20,86 \pm 5,37$ cm ve NGT grupta $26,47 \pm 6,58$ cm idi. AGT grupta vertikal sıçrama mesafe anlamlı olarak düşüktü. AGT-KF grupta zirve anaerobik gücün NGT gruba göre daha düşük olduğu ve ortalama anaerobik güçte iki grup arasında fark yoktu. Bu bilgi ışığında, AGT olan KF'li olguların NGT olan KF grubu ve sağlıklı yaşlılarına göre anaerobik güç ve hız gerektiren aktivitelerdeki performansının azaldığı ifade edilebilir. Kas glukoz metabolizmasının bozulması ile yeterli patlayıcı güç oluşturmakta zorlandığı (181) ve artan inflamasyon ile ilerleyici olarak hem kas kuvvetinin hem de gücün azalabileceği (194) düşünülebilir. Literatürdeki bilgiler KF'de anaerobik gücün sağlıklı gruba göre azaldığını göstermektedir (126, 195). Sonuç olarak diyabetli bireylerde olduğu gibi (196), KF'li hastalarda glukoz düzeyindeki bozulmanın da anaerobik gücün azalmasına sebep olabileceği gösterilebilir. Glukoz düzeyinin, bu etkisi ile KF'li çocuklar, yaşlıları ile oyunlar oynarken ya da günlük yaşamdaki bazı aktivitelerde zorlanma yaşayabilir. Bu sebeple glukoz kontrolü sağlayacak medikal veya egzersiz tedavileri verilmelidir. Ayrıca periferik kasların da kuvvetli tutulması için egzersizler önerilmelidir. İnsülin ve glukoz metabolizmasının bozulması KF'ye ek olarak bu aktivelerde ki performansı düşürmektedir (197).

Fiziksel uygunluğun çeviklik ve kondisyon bileşenini gösteren top sektirme testinde ulaşılan sayısı AGT'li olan çocuklarda NGT-KF'li çocuklardan belirgin olarak daha düşüktü. Buna göre AGT ve NGT olan KF'li olgularda anaerobik güç, çeviklik ve koordinasyon bileşenlerinde fark bulunmaktaydı. Çocukluk çağında glukoz düzey bozuklukları fiziksel uygunluğu olumsuz etkilemektedir (198). Arıkan ve ark. KF'li çocuklarda top sektirme sayısının sağlıklı yaşlılarına göre

karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu bulmuşlardır (126). Aktivite performansı azalmasına rağmen testin t skoru açısından iki grupta fark yoktu. Yaş ve cinsiyete göre hesaplanan bu t skorunda fark olmamasının sebebinin vaka sayısı az olması olabilir.

KF'li çocuklarda asılma (endurans) testi skorunun sağlıklı yaşlılarına göre karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu bulunmuştur (126). Esnekliği ölçen öne eğilme, güç değerlendiren basamak çıkma, koordinasyonu değerlendiren hedef tutturma ve enduransı değerlendiren asılı kalma süresinde ve toplam fiziksel uygunluk düzeyin iki grup arasında fark yoktu. Ek olarak bu testlerin t skoru açısından iki grup arasında fark bulunamadı.

Asılma testi süresi, basamak testi sırasında değişim kalp hızı, hedef tutturma toplam sayısı, gövde esneklik mesafesinde iki grup arasında fark bulunamadı. AGT-KF'de vertikal sıçrama mesafesinin düşmesine, hız ile yapılan aktivitelerde yorgunluk ve dispne artışı ile sürdürmede güçlük çekme ve yavaşlamaya sebep olduğu görüldü (181). Kasa geçen glukoz miktarı azaldığı için, kas glukoz metabolizması bozulduğu düşünülebilir (153). Glukozun azalması, alınacak olan enerjinin azalmasına (199) sebep olarak kasların aktivite sürdürmesinin zorlaştığı düşünülebilir (181). Çalışmamızda fiziksel uygunluğun bazı alt parametrelerinde AGT grubun performansının daha düşük olduğu görülürken, fiziksel uygunluk düzeyi açısından AGT grubu NGT grubunda farklı değildi. Bu durumun fiziksel uygunluğun yaş, cinsiyet, VKİ, fiziksel aktivite seviyesinden, psikolojik iyilik halinden, sebze ve meyve tüketiminden etkilenmesi ile ilgili olabileceği düşünülebilir (200). İki grup arasında fark olmaması, fiziksel uygunluğu etkileyen birçok etmen olması ve hastaların klinik durumlarının değişkenlik göstermesinden kaynaklanabilir (201). Ayrıca KF'de aerobik egzersiz eğitiminin fiziksel uygunluğu artırdığı bilinmektedir (195). AGT-KF'de egzersiz eğitimi uygulanması da azalmış olan fiziksel uygunluk seviyelerini artırabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda, AGT ve NGT gruplarında, kan glukoz ve insülin seviyeleri ile ilgili parametrelerin solunum fonksiyon testi, kas kuvveti, GYA performansı ve egzersiz kapasitesi ile olan ilişkileri de araştırıldı. AGT grubunda OGTT ikinci saat kan glukozu ve FEV₁/FVC arasında orta düzeyde negatif ilişki olduğu belirlendi. Aynı grupta HbA_{1c} ile FEV₁ z skoru, PEF ve FEF_{%25-75} arasında orta ve negatif ilişki vardı.

NGT grubunda OGTT insülin ile FEV₁, FVC ve FEF_{%25-75} kuvvetli ve negatif ilişkiliydi. HbA1c ise, FEV₁, FVC ve FEF_{%25-75} kuvvetli ve negatif ilişkili iken, FEV₁/FVC ile orta ve negatif ilişkiliydi. Ayrıca solunum fonksiyonları her iki grupta da glukoz düzeyindeki artma ile azalmaktaydı. Artan glukoz düzeyi hem havayolunda glukoz artışına hem de inflamasyon artışına sebep olmaktadır (88). Artan inflamasyon ile gaz değişim anomalileri görülmektedir. Glukoz artışı ise, hem bakteri hem de nötrofil ve makrofajların solunum yolunda artmasına sebep olmaktadır (32). Literatürde hem yetişkin hem de çocuk grup KF'de solunum fonksiyonlarının artan glukoz düzeyinden olumsuz etkilendiği bildirilmektedir (143, 147). Lavie ve ark. 55 yetişkin KF'li bireyde FEV₁ ile açlık kan glukozu ve OGTT 30. dk kan glukozu ile zayıf ve negatif, birinci saat glukozu ve ikinci saat glukozu ilişkili ile orta ve negatif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca FEV₁ ile en yüksek glukoz değeri orta ve negatif ve HbA1c ile zayıf ve negatif ilişkili olduğunu bulmuşlardır (143). KF'li çocuklarda Prentice ve ark. 10 yaş altında olan 27 hastada yaptığı çalışmada OGTT testi yapılmış ve 30 dk başına kan glukoz seviyesi ölçmüştür. Ölçülen glukoz seviyelerinden herhangi bir zamandaki en yüksek kan glukozu da kaydetmişlerdir. En yüksek kan glukozu ile FEV₁ arasında orta ve negatif ilişki olduğu, FVC ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. OGTT ikinci saat kan glukozunun ise, FEV₁ ve FVC ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (147). Bu çalışma ile birlikte çocukluk yaşındaki KF'li bireylerin de glukoz düzeyindeki bozulmanın solunum fonksiyonlarını negatif etkilediği gösterildi. Glukoz düzeyindeki artma erken yaşlarda solunum fonksiyonlarında düşmesine sebep olabileceği ve alevlenme sıklığını ve iyileşme süresini artırabileceği düşünülebilir (150).

Sonuç olarak, literatürdeki bu bilgiler yetişkin KF'li bireylerde, kan glukozundaki artışın solunum fonksiyonlarını negatif yönde etkilediğini göstermektedir. Bu bilgi ile KF'li çocukların ileriki yaşamlarında solunum fonksiyonların daha fazla etkileneceği düşünülerek, düzenli aralıklar ile solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesine ek olarak, glukoz seviyeleri değerlendirilmelidir. Bu sebeple özellikle AGT grup KF'li bireyler havayolu temizliğine daha çok dikkat etmesi gerektiği bildirilmelidir. Hastalık progresyonunun kötüleşmesini önlemek ve akciğer fonksiyonlarını korumak amacı ile mukus temizliğine ek olarak kan glukoz düzeyini kontrol altında tutmayı sağlayacak aktivite ve eğitimler önerilmelidir. Solunum fonksiyonların azalmasını önlemek amacı

ile bireylerin egzersiz programların yönlendirilmesi gerekmektedir. Glukoz seviyesinde bozulma görülen KF'li bireylerin bir an önce hem medikal hem de egzersiz tedavisine yönlendirilmesi sağlanmalıdır.

Çalışmamızda AGT-KF grupta solunum kas kuvveti ve kan glukoz ve insülin seviyeleri arasında ilişki olmadığı görüldü. NGT-KF grubunda HbA1c ile hem inspiratuar hem ekspiratuar solunum kas kuvveti arasında orta kuvvetli ve negatif ilişki vardı. OGTT glukoz ve insülin değerleri ile ilişkili yoktu. Literatürde KF'de glukoz düzeyi ile solunum kas kuvveti arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma yoktu. Diyabetli bireylerde solunum kas kuvvetinin azaldığı literatürdeki bazı çalışmalarda gösterilmektedir (202). NGT-KF'lilerde de glukoz artışına bağlı olarak solunum kas kuvveti azalabileceği gösterildi. KF'de, diyabetli bireylerde olduğu gibi glukoz düzeyindeki artma, solunum fonksiyonlarını bozduğu gibi kas kuvvetini de olumsuz etkilemektedir. KF'lerde ileri takiplerde düzenli olarak solunum fonksiyonlarına ek olarak solunum kas kuvveti değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda kas kuvvetinin AGT-KF ve NGT-KF grupları arasındaki fark incelemesinin yanı sıra kan glukoz ve insülinleri ile ilişkisi incelendi. Ancak iki grupta da kan glukoz ve insülinleri ile ilişki yoktu. Literatürdeki bilgiler KF grupta quadriceps femoris kas kuvveti vertikal sıçrama mesafesi ve 6DYT mesafesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (203). Çalışmamız da quadriceps femoris kas kuvveti, vertikal sıçrama mesafesi ve 6DYT mesafesi glukoz düzeyinde bozulma olan grupta daha düşüktü. Bu bilgiler göz önüne alındığında quadriceps femoris kas kuvvetindeki azalma sebebi ile AGT'li grupta vertikal sıçrama ve 6DYT testleri performansındaki azalma ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Literatürdeki diğer klinik testler ile ilişkisi göz önünde bulundurularak (203). İleri çalışmalarda vaka sayısının artırılarak testin tekrarlanması önerilmektedir.

AGT-KF grupta kan glukoz ve insülin seviyeleri ile el kavrama kuvveti arasında ilişkili yoktu. NGT grupta el kavrama kuvvetinin OGTT ikinci saat kan glukoz ile pozitif ilişkili ve HbA1c ile negatif korelasyon gösterdiği belirlendi. Ancak OGTT başlangıç kan glukozu ve insülin seviyeleri ile el kavrama kuvveti arasında ilişki yoktu. NGT-KF grupta, el kavrama kuvvetinin HbA1c artışı ile negatif etkilendiği görülmektedir. HbA1c kan glukozunu ortalama 2-3 aylık gibi bir süre ile

göstermektedir (204). KF'de glukoz bozukluğunun uzun sürmesi üst ekstremitelerde kas kuvvetinin kötüleşmesine sebep olduğu görüldü. Bu sebeple KF'li çocukların HbA1c'nin belirli aralıklar ile değerlendirilmeli ve HbA1c'nin sağlıklı yaşlıları ile benzer düzeyde olması için uygun egzersiz eğitimi ve beslenme gibi diğer yaklaşımlar verilmelidir.

Çalışmamızda AGT grupta fiziksel aktivite ve kan glukoz düzeyleri arasında ilişki yoktu. Ancak NGT grupta fiziksel aktivite düzeyleri ile açlık glukoz ve insülin değerleri ile ilişkiliydi. Bu nedenle, glukoz düzeyindeki artışın fiziksel aktiviteyi azaltabileceği göz önüne alınmalıdır (192). Bu bilgi ışığında KF'li bireylerde glukoz düzeyinde bozulma ve diyabet gelişme ihtimali artan yaş ile birlikte arttığı (80, 81) ve artan glukoz düzeyinin fiziksel aktiflik düzeyini olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmelidir. Erken yaşlardan itibaren KF'li çocuklarda glukoz düzey takipleri yapılmalı ve fiziksel aktivite düzeyi artırılmaya çalışılmalıdır. Ek olarak çocuk ve ailesine bu konu hakkında bilgi verilmeli ve erken yaşta düzenli bir egzersiz eğitimine başlaması gerektiği vurgulanmalıdır.

Çalışmanın limitasyonları: Bazı hastaların il dışından gelmiş olmaları sebebi ile testler için sonraki günlerde tekrar gelememeleri nedeni ile testler aynı gün içinde bitirildi. Testler sırasında bazı çocukların testleri sürdürme becerileri ve isteklerindeki azalmalar sonuçları etkilemiş olabilir. Bazı testler sırasında diğer ünitelerin hastalarına yapılan saha testlerinin çakışması ile testlerin gecikmiş olması ve bu sebeple hastaları bekletmiş olmak da etkili olmuş olabilir. KFİD olan ve BGT olan grupların ayrı ayrı analiz edilmesi, iki grubun genel görünümünü ortaya koyabilirdi. Ancak takipteki KFİD grubunun sayıca azlığı nedeni ile gerçekleştirilemedi.

Çalışmamızda kan glukoz ve insülin seviyeleri ile fiziksel uygunluk arasındaki ilişki incelendi. AGT grupta kan glukoz düzeyleri ile fiziksel uygunluk alt parametreleri ilişkili yoktu. Açlık kan insülin düzeyi ile asılma testi süresi negatif ilişki göstermekteydi. NGT KF olan grupta ise, öne eğilme mesafesi ile açlık kan glukozu, açlık insülin ve OGTT insülin pozitif ilişkiliydi. Ek olarak, açlık insülin düzeyi ile fiziksel uygunluk düzeyi arasında pozitif ilişki vardı. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, KF olan çocuklarda kan glukoz ve insülin seviyelerinin, fiziksel

uygunluğu etkileyen bir parametrelerden biri olduğu düşünöldü. Glukoz metabolizmasının bozulması, kassal endurans gerektiren aktivitelere ki performansı olumsuz etkilemektedir (205). Bu sayede, AGT-KF'de asılı kalma süresinin (enduransın) azalmasına sebep olmaktadır. İleri yaşlarda AGT-KF'lerde endurans gerektiren aktivite performanslarında azalma olmaması için bu çocuklarda glukoz kontrolü ve egzersiz eğitimi önerilmelidir. Glukoz düzeyi ile kas esnekliği etkilenmektedir (206). Esneklik egzersizlerinin glukoz metabolizmasında rol alabileceğini bildirilmektedir (206). İnsülin glukoz metabolizmasında etkin rol aldığından (207) NGT-KF olan olgularda, insülin artışı ile esneklik düzeyi artmaktaydı. KF olan çocuklarda insülin seviyesinin artması ile fiziksel uygunluk düzeyi artmaktadır. Artan insülin ile insülin duyarlı glukoz transportunu sağlayan protein 4 aktive olur (197). İnsülin duyarlılığında ki artış ile egzersize başladıktan sonra hızlıca (208) glukozun karaciğer (209) yerine kasa geçişi sağlanır (210). Bu sayede mitokondriyel aktivite artmış ve yapılan aktivitelerin performansının daha iyi olabileceği düşünölmektedir (211).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmanın amacı, AGT olan ve olmayan KF hastalarında solunum fonksiyon, fonksiyonel kapasite, periferik kas kuvvet, fiziksel aktivite, solunum kas kuvvet, fiziksel uygunluk ve GYA'yı karşılaştırmaktır. 10-18 yaş arasında AGT ve NGT'li 53 KF olan çocuk değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar:

1. Çalışmamızda değerlendirilen AGT ve NGT olan KF'lerde yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında fark yoktu. AGT-KF grupta boy z skoru NGT-KF gruba göre düşüktü. İnsülin salınım bozukluğu çocukluk çağda büyüme geriliğine sebep olmaktadır. Bu bilgiler ile AGT-KF ve KF ilişkili diyabeti olan çocukların büyüme geriliği olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2. Artan glukoz düzeyi solunum yolundaki inflamasyonu ve gaz değişimini olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda AGT-KF grupta çomak parmağın daha sık görülmekteydi. Çocukluk yaşta olmalarına rağmen solunum yolunun etkilenmesi, ileri yaşlarda solunum fonksiyonlarının daha kötü seyretmesine sebep olabilir. Ayrıca çalışmamızda kolestazis görülme sıklığı AGT-KF grupta yüksekti. Glukoz düzeyindeki artışın solunum sistemine ek sindirim sistemini de etkilediğini göstermektedir. Bu sebeple çocukluk çağında AGT ve KFİD olan KF'lerde NGT-KF'ye göre sindirim sistemi problemlerinin daha sık görülebileceği düşünülmelidir.

3. Artan glukoz alevlenme ve semptomların artışına sebep olmaktadır. AGT ve NGT gruplarında öksürük ve balgam şikayetleri açısından fark olmadığı görüldü. Ancak *P. aeruginosa* kolonizasyonu daha sıktı. Çocukluk çağından itibaren artan glukoz seviyeleri hastaların geçirebilecekleri alevlenme sayılarını artırabilir ve artan yaş ile öksürük ve balgam şikayetleri AGT grupta NGT gruba göre fazla olabilir.

4. Çalışmamızda solunum fonksiyonları açısından iki grup arasında fark bulunamadı. Ancak her iki grupta glukoz düzeyinde artışın solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilediği görüldü. KF diyabeti olan olguların sayısının daha fazla olduğu ileri çalışmalarda, solunum fonksiyonlarının etkilenme düzeyi araştırılmalıdır.

5. Çalışmamızda KF'li bireylerde glukoz düzeyindeki artış ile solunum kas kuvvetinin, quadriceps femoris kas kuvvetinin ve el kavrama kuvvetinin negatif

olarak etkilendiği görüldü. Bu sebeple KF'li çocukların hem gelişimsel hem de hastalık seyri açısından kas kuvvetlerinin korunması ve geliştirilmesi için gerekli egzersiz eğitimi verilmesi gerekebilir.

6. Glukoz düzeyindeki artış, birçok semptom ve hastalığı beraberinde getirmekte ve yapılan iş ve çalışmaları olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda AGT ve NGT olan KF grupları arasında GYA açısından fark olmamasına rağmen, AGT-KF grubun testi tamamlama süresinin daha fazla olduğu görüldü. Bu sebeple birey sayısı artırılarak yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. KF diyabeti olan olguların sayısının daha fazla olduğu ileri çalışmalarda, GYA etkilenme düzeyi araştırılmalıdır.

7. Yaptığımız çalışma ile çocukluk çağı KF gruplarında da glukoz seviyelerindeki artışın fonksiyonel kapasiteyi azalttığını bulduk. Erken yaşta düşük fonksiyonel kapasitenin, ileri yaşlarda hastalık prognozunda olumsuz etkileri olabileceği ve eşlik edebilecek başka hastalıkları da beraberinde getirebileceği düşünülebilir. Bu sebeple çocukluk çağından başlanılmak üzere egzersiz eğitimlerinin önerilmesi gündeme gelebilir.

8. Artan glukoz hem kardiyak hem de iskelet kas metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda AGT-KF grupta kalp hızının, kan basıncının, dispne ve yorgunluk algısının daha yüksek olduğu ve SpO₂'nin daha düşük olduğu gösterildi. Bu bilgiler ile çocukluk çağına başlayan bu rahatsızlıkların ileri yaşlarda özellikle kardiyak hastalıklar olmak üzere birçok ek hastalığın ve inaktivitenin görülmesine sebep olabileceğini düşünmekteyiz.

9. Glukoz düzeyindeki artış bireylerin daha çok inaktif olmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızda iki grup arasında fiziksel aktivite açısından fark bulunamazken, NGT grupta glukoz ve insülin seviyeleri ile ilişkili olduğu görüldü. Artan insülin seviyelerinin glukoz metabolizmasını daha iyi kontrol edebileceği ve bu sayede KF'li bireylerin de daha aktif olabileceklerini tahmin etmekteyiz.

10. Glukoz düzeyindeki artış, bazı hastalıklarda hem kassal hemde kardiorespiratuar endurans açıdan fiziksel uygunluğu olumsuz yönde etkilemektedir.

Yaptığımız çalışmada AGT-KF'li çocukların anaerobik ve hız gerektiren fiziksel uygunluk düzeyleri NGT-KF gruba göre azalırken, esneklik, dayanıklılık ve koordinasyon becerileri açısından fark olmadığı görüldü. İlerleyen yaşla birlikte, KF'li bireylerin glukoz artışından nasıl etkilendiğini incelemek için yapılacak çalışmalara ihtiyaç olabilir.

Sonuç olarak KF'de glukoz düzeyinde görülen bozulmalar, çocukluk çağında başta periferik kas kuvveti, anaerobik güç ve fonksiyonel kapasiteyi olumsuz yönde etkilenmektedir. Ayrıca AGT-KF çocukların istirahat ve egzersiz ile kalp hızının, yorgunluk ve dispne algısının arttığı görüldü. Bu bilgiler ışığında, KF'li çocukların belirli aralıklar ile glukoz düzeyi değerlendirilmeli ve ölçüm sonuçları kaydedilmelidir. KF'de de glukoz düzeyi bozukluğu, özellikle fiziksel performansa dayalı testler sırasında hipoglisemiye sebep olabilir. Testler sırasında, eşlik eden KF'ye ek olarak gelişen glukoz bozukluğu varlığının bilinmesi önemlidir. AGT-KF'li çocuklarda solunum fonksiyonlarına ek olarak özellikle egzersiz kapasitesi olmak üzere kassal kuvvet, fiziksel aktivite, fiziksel uygunluk ve GYA'da değerlendirilmelidir. Özellikle AGT ve KFİD olan KF'lere glukoz düzeyini kontrol altına alması için egzersiz eğitimi ve egzersiz danışmanlığı önerilebilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. AGT ve NGT KF'de klinik görünümde farklılıklar olabilmektedir. Bu nedenle fizyoterapi ve rehabilitasyon açısından değerlendirme ve pulmoner rehabilitasyon programı planlamada bu bulgular yön gösterici olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Klimova B, Kuca K, Novotny M, Maresova P. Cystic fibrosis revisited - a review study. *Med Chem.* 2017;13(2):102-9.
2. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med.* 2015;372(4):351-62.
3. Paranjape SM, Mogayzel PJ, Jr. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 2014;35(5):194-205.
4. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;14(1):15010. doi: 10.1038/nrdp.2015.10.
5. Quittner AL, Saez-Flores E, Barton JD. The psychological burden of cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(2):187-91.
6. Widger J, Ranganathan S, Robinson PJ. Progression of structural lung disease on CT scans in children with cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2013;12(3):216-21.
7. Ziegler B, Oliveira CL, Rovedder PM, Schuh SJ, Abreu ESFA, Dalcin Pde T. Glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: sex-based differences in clinical score, pulmonary function, radiograph score, and 6-minute walk test. *Respir Care.* 2011;56(3):290-7.
8. Littlewood JM. History of cystic fibrosis. Bush A, Bilton D, Hodson M. *Cystic Fibrosis* 4th ed. London. 2015;631-47.
9. Posadas A. S. *Fibrosis Quística: Del Ayer al Hoy* 2nd ed. Madrid.1998.
10. Morral N, Nunes V, Casals T, Chillon M, Gimenez J, Bertranpetit J, et al. Microsatellite haplotypes for cystic fibrosis: mutation frameworks and evolutionary tracers. *Hum Mol Genet.* 1993;2(7):1015-22.
11. Navarro S. Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(1):36-42.
12. Sockrider MM, Ferkol TW. Twenty facts about cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(12):23-4.
13. Filbrun AG, Lahiri, Thomas, Ren, Clement L. *Handbook of Cystic Fibrosis.* 2016(Cystic Fibrosis-Related Diabetes):72-3.
14. Yu E, Sharma S. *Cystic Fibrosis.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC. 2019.
15. Foundation CF. Cystic fibrosis foundation patient registry highlights. [Internet]. 2019. [Erişim tarihi: 10.01.2020]. Erişim adresi: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights>.

16. Dogru D, Cakir E, Sismanlar T, Cobanoglu N, Pekcan S, Cinel G, et al. Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 55(2):541-548.
17. Paranjape SM, Mogayzel PJ, Jr. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Paediatr Respir Rev*. 2018;25:64-72.
18. Gonçalves AC, Marson FA, Mendonça RM, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Paschoal IA, et al. Saliva as a potential tool for cystic fibrosis diagnosis. *Diagn Pathol*. 2013;8:46.
19. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Med*. 2017;466(2):97-108. doi: 10.1016/j.lpm.2017.04.010.
20. Umut S Bartu Saryal S. Tanı, Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Rehberi, Tedavi. *Turk Thorac J*. 2011;12(2): 8-12, 27-111.
21. Lucarelli M, Porcaro L, Biffignandi A, Costantino L, Giannone V, Alberti L, et al. A New Targeted CFTR Mutation Panel Based on Next-Generation Sequencing Technology. *J Mol Diagn*. 2017;19(5):788-800.
22. Calella P, Valerio G, Brodlie M, Donini LM, Siervo M. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutrition*. 2018;(55-56):131-9.
23. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(1):129-40.
24. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015;16(1):45-56.
25. Cordeiro SM, Jesus MCP, Tavares RE, Oliveira DM, Merighi MAB. Experience of adults with cystic fibrosis: a perspective based on social phenomenology. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(6):2891-8.
26. Lavelle LP, McEvoy SH, Ni Mhurchu E, Gibney RG, McMahon CJ, Heffernan EJ, et al. Cystic fibrosis below the diaphragm: abdominal findings in adult patients. *Radiographics*. 2015;35(3):680-95.
27. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(2):163-74.
28. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):605-12.
29. Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and mucociliary clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(4).
30. Locke LW, Myerburg MM, Weiner DJ, Markovetz MR, Parker RS, Muthukrishnan A, et al. Pseudomonas infection and mucociliary and absorptive clearance in the cystic fibrosis lung. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1392-401.
31. Haq IJ, Gray MA, Garnett JP, Ward C, Brodlie M. Airway surface liquid homeostasis in cystic fibrosis: pathophysiology and therapeutic targets. *Thorax*. 2016;71(3):284-7.

32. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:cd001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub4.
33. Gold LS, Patrick DL, Hansen RN, Goss CH, Kessler L. Correspondence between lung function and symptom measures from the Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary-Chronic Respiratory Infection Symptom Score (CFRSD-CRISS). *J Cyst Fibros.* 2019;18(6):886-93.
34. Rubin JL, Thayer S, Watkins A, Wagener JS, Hodgkins PS, Schechter MS. Frequency and costs of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(4):667-74.
35. Goss CH. Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):792-803.
36. Jacquot J, Delion M, Gangloff S, Braux J, Velard F. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1401-12.
37. Sharma S, Jaksic M, Fenwick S, Byrnes C, Cundy T. Accrual of bone mass in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1734-9.
38. Smith N, Lim A, Yap M, King L, James S, Jones A, et al. Bone mineral density is related to lung function outcomes in young people with cystic fibrosis-A retrospective study. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(12):1558-64.
39. Kelly A, Schall J, Stallings VA, Zemel BS. Trabecular and cortical bone deficits are present in children and adolescents with cystic fibrosis. *Bone.* 2016;90:7-14.
40. Chirita-Emandi A, Shepherd S, Kyriakou A, McNeilly JD, Dryden C, Corrigan D, et al. A retrospective analysis of longitudinal changes in bone mineral content in cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(8):807-14.
41. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(9):853-62.
42. Hayee B, Watson KL, Campbell S, Simpson A, Farrell E, Hutchings P, et al. A high prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in adults with cystic fibrosis is detected using tools already validated in other GI disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(7):881-8.
43. Gabel ME, Galante GJ, Freedman SD. Gastrointestinal and hepatobiliary disease in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):825-41.
44. Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(2):79-86.
45. Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):146-51.
46. Al Sinani S, Al-Mulaabed S, Al Naamani K, Sultan R. Cystic fibrosis liver disease: know more. *Oman Med J.* 2019;34(6):482-9.
47. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(2):50-61.

48. Ong T, Marshall SG, Karczeski BA, Sternen DL, Cheng E, Cutting GR. Cystic fibrosis and congenital absence of the vas deferens. in: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. Gene Reviews. Seattle (WA).2017.
49. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2-10.
50. Garcia B, Flume PA. Pulmonary complications of cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):804-9.
51. Ode KL, Chan CL, Granandos A, Putman M, Moheet A. Endocrine complications of cystic fibrosis: A multisystem disease of the endocrine organs. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):810-24.
52. Narayanan S, Mainz JG, Gala S, Tabori H, Grossoehme D. Adherence to therapies in cystic fibrosis: a targeted literature review. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(2):129-45.
53. Griesenbach U, Davies JC, Alton E. Cystic fibrosis gene therapy: a mutation-independent treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(6):602-9.
54. Loring HS, ElMallah MK, Flotte TR. Development of rAAV2-CFTR: history of the first raav vector product to be used in humans. *Hum Gene Ther Methods.* 2016;27(2):49-58.
55. Savant AP, McColley SA. Cystic fibrosis year in review 2018, part 1. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(8):1117-28.
56. Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Efficacy and safety of cftr corrector and potentiator combination therapy in patients with cystic fibrosis for the F508del-CFTR homozygous mutation: A Systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2019;36(2):451-61.
57. Chevalier B, Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;1:15-18. doi: 10.1016/j.jcf.2019.12.008.
58. Bear CE. A therapy for most with cystic fibrosis. *Cell.* 2020;180(2):211.
59. Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(6):523-33.
60. Proesmans M. Best practices in the treatment of early cystic fibrosis lung disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2017;11(2):97-104.
61. Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, Colombo C, Masip E, Ruperto M, et al. Clinical validation of an evidence-based method to adjust pancreatic enzyme replacement therapy through a prospective interventional study in paediatric patients with cystic fibrosis. *PloS one.* 2019;14(3):213-216.
62. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:112-31.
63. McKoy NA, Wilson LM, Saldanha IJ, Odelola OA, Robinson KA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:Cd007862. doi: 10.1002/14651858.CD007862.pub4

64. Warnock L, Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12:CD001401. doi: 10.1002/14651858.CD001401.pub3
65. van der Schans CP. Conventional chest physical therapy for obstructive lung disease. *Respiratory care.* 2007;52(9):1198-206
66. Morrison L, Innes S. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD006842. doi: 10.1002/14651858.CD006842.pub4.
67. Rodriguez Hortal MC, Hedborg A, Biguet G, Nygren-Bonnier M. Experience of using non-invasive ventilation as an adjunct to airway clearance techniques in adults with cystic fibrosis-a qualitative study. *Physiother Theory Pract.* 2018;34(4):264-75.
68. Radtke T, Boni L, Bohnacker P, Maggi-Beba M, Fischer P, Kriemler S, et al. Acute effects of combined exercise and oscillatory positive expiratory pressure therapy on sputum properties and lung diffusing capacity in cystic fibrosis: a randomized, controlled, crossover trial. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):99.
69. Werkman M, Jeneson J, Helden P, Arets B, van der Ent K, Velthuis B, et al. Exercise oxidative skeletal muscle metabolism in adolescents with cystic fibrosis. *Exp Physiol.* 2016;101(3):421-31.
70. Hebestreit H, Kriemler S, Radtke T. Exercise for all cystic fibrosis patients: is the evidence strengthening? *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(6):591-5.
71. Hommerding PX, Baptista RR, Makarewicz GT, Schindel CS, Donadio MV, Pinto LA, et al. Effects of an educational intervention of physical activity for children and adolescents with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Respir Care.* 2015;60(1):81-7.
72. Radtke T, Nolan SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* The Cochrane database of systematic reviews. 2015(6):CD002768. doi: 10.1002/14651858.CD002768.pub3.
73. Dwyer TJ, Zainuddin R, Daviskas E, Bye PT, Alison JA. Effects of treadmill exercise versus Flutter® on respiratory flow and sputum properties in adults with cystic fibrosis: a randomised, controlled, cross-over trial. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):14.
74. Snell G, Reed A, Stern M, Hadjiliadis D. The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: A 2017 update. *J Cyst Fibros.* 2017;16(5):553-64.
75. Morrell MR, Pilewski JM. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2016;37(1):127-38.
76. van de Peppel IP, Bertolini A, Jonker JW, Bodewes F, Verkade HJ. Diagnosis, follow-up and treatment of cystic fibrosis-related liver disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(6):562-9.
77. Mackie AD, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med.* 2003;20(6):425-36.
78. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2013;12(4):318-31.

79. Prentice B, Hameed S, Verge CF, Ooi CY, Jaffe A, Widger J. Diagnosing cystic fibrosis-related diabetes: current methods and challenges. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(7):799-811.
80. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic fibrosis-related diabetes: pathophysiology and therapeutic challenges. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019;doi: 10.1177/1179551419851770.
81. Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziagorou E, Jung A, Mei-Zahav M, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros.* 2019;19(2):321-327
82. Kayani K, Mohammed R, Mohiaddin H. Cystic fibrosis-related diabetes. *Front Endocrinol.* 2018;9:20. doi: 10.3389/fendo.2018.00020.
83. Gottlieb PA, Yu L, Babu S, Wenzlau J, Bellin M, Frohnert BI, et al. No relation between cystic fibrosis-related diabetes and type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes Care.* 2012;35(8):57.
84. Newsholme P, Cruzat V, Arfuso F, Keane K. Nutrient regulation of insulin secretion and action. *J Endocrinol.* 2014;221(3):105-20.
85. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(2):3-9.
86. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, 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.
87. Limoli DH, Yang J, Khansaheb MK, Helfman B, Peng L, Stecenko AA, et al. *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* co-infection is associated with cystic fibrosis-related diabetes and poor clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(6):947-53.
88. Garnett JP, Kalsi KK, Sobotta M, Bearham J, Carr G, Powell J, et al. Hyperglycaemia and *Pseudomonas aeruginosa* acidify cystic fibrosis airway surface liquid by elevating epithelial monocarboxylate transporter 2 dependent lactate-H(+) secretion. *Sci Rep.* 2016;6:37955. doi: 10.1038/srep37955.
89. Van Sambeek L, Cowley ES, Newman DK, Kato R. Sputum glucose and glycemic control in cystic fibrosis-related diabetes: a cross-sectional study. *PloS one.* 2015;10(3):0119938. doi: 10.1371/journal.pone.0119938.
90. Konrad K, Scheuing N, Badenhoop K, Borkenstein MH, Gohlke B, Schofl C, et al. Cystic fibrosis-related diabetes compared with type 1 and type 2 diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(7):568-75.
91. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes care.* 2010;33(12):2677-83.

92. Boudreau V, Coriati A, Hammana I, Ziai S, Desjardins K, Berthiaume Y, et al. Variation of glucose tolerance in adult patients with cystic fibrosis: What is the potential contribution of insulin sensitivity? *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):839-45.
93. Colomba J, Boudreau V, Lehoux-Dubois C, Desjardins K, Coriati A, Tremblay F, et al. The main mechanism associated with progression of glucose intolerance in older patients with cystic fibrosis is insulin resistance and not reduced insulin secretion capacity. *J Cyst Fibros*. 2019;18(4):551-6.
94. Prentice BJ, Ooi CY, Strachan RE, Hameed S, Ebrahimkhani S, Waters SA, et al. Early glucose abnormalities are associated with pulmonary inflammation in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(6):869-73.
95. Stonestreet J, Ar A, Herd K, Matson A, Bell J. Carbohydrate counting accuracy in adults with cystic fibrosis related diabetes. *Nutr Diet*. 2019;doi: 10.1111/1747-0080.12604.
96. Armaghanian N, Atkinson F, Taylor N, Kench A, Brand-Miller J, Markovic T, et al. Dietary intake in cystic fibrosis and its role in glucose metabolism. *Clin Nut*. 2019;0261-5614(19)33131-0. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.004.
97. Klee P, Dirlewanger M, Lavallard V, McLin VA, Mornand A, Pernin N, et al. Combined pancreatic islet-lung-liver transplantation in a pediatric patient with cystic fibrosis-related diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(4):270-4.
98. Barbas AS, Dib MJ, Al-Adra DP, Goldaracena N, Sapisochin G, Waddell TK, et al. Combined lung-liver-pancreas transplantation in a recipient with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(1):1-4.
99. Beaudoin N, Bouvet GF, Coriati A, Rabasa-Lhoret R, Berthiaume Y. Combined exercise training improves glycemic control in adult with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(2):231-7.
100. Ziai S, Coriati A, St-Pierre D, Chabot K, Desjardins K, Leroux C, et al. Glucose fluctuations are not modulated by the proportion of calories from macronutrients or spontaneous total energy expenditure in adults with cystic fibrosis. *Can J Diabetes*. 2016;40(5):389-92.
101. Ozturk A, Mazicioglu MM, Hatipoglu N, Budak N, Keskin G, Yazlak Z, et al. Reference body mass index curves for Turkish children 6 to 18 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(9):827-36.
102. Schwarz C, Staab D. Cystic fibrosis and associated complications. *Internist*. 2015;56(3):263-74.
103. Stenekes SJ, Hughes A, Gregoire MC, Frager G, Robinson WM, McGrath PJ. Frequency and self-management of pain, dyspnea, and cough in cystic fibrosis. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(6):837-48.
104. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1447-78.

105. Li AM, Yin J, Au JT, So HK, Tsang T, Wong E, et al. Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):174-80.
106. Doeleman WR, Takken T, Bronsveld I, Hulzebos EH. Relationship between lung function and modified shuttle test performance in adult patients with cystic fibrosis: a cross-sectional, retrospective study. *Physiotherapy*. 2016;102(2):184-8.
107. Singh SJ, Jones PW, Evans R, Morgan MD. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax*. 2008;63(9):775-7.
108. Lanza Fde C, Zagatto Edo P, Silva JC, Selman JP, Imperatori TB, Zanatta DJ, et al. Reference equation for the incremental shuttle walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2015;167(5):1057-61.
109. Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, Campos NE, Gheller MF, de Almeida IS, Donadio MVF. Prediction of peak oxygen uptake using the modified shuttle test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(4):386-92.
110. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):70-88.
111. Hulzebos E, Takken T, Reijneveld EA, Mulder MMG, Bongers BC. Reference Values for respiratory muscle strength in children and adolescents. *Respiration*. 2018;95(4):235-43.
112. Domenech-Clar R, Lopez-Andreu JA, Compte-Torrero L, De Diego-Damia A, Macian-Gisbert V, Perpina-Tordera M, et al. Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(2):126-32.
113. Teber S. Kalp pili takılan pediatrik aritmi hastalarının fiziksel uygunluk ve fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi: Yüksek lisans tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi. 2018.
114. Tufanin A, Souza GF, Tisi GR, Tufik S, de Mello MT, Nascimento OA, et al. Cardiac, ventilatory, and metabolic adjustments in chronic obstructive pulmonary disease patients during the performance of Glittre activities of daily living test. *Chron Respir Dis*. 2014;11(4):247-55.
115. Martins R, Assumpção MS, Bobbio TG, Mayer AF, Schivinski C. The validity and reliability of the ADL-Glittre test for children. *Physiotherapy theory and practice*. 2019;35(8):773-80.
116. Martins R, Bobbio TG, Mayer AF, Schivinski CI. Reference equations for the ADL-Glittre test in pediatric subjects. *Respir Care*. 2019;64(8):937-44.
117. Escobar RG, Munoz KT, Dominguez A, Banados P, Bravo MJ. Maximal isometric muscle strength values obtained by hand-held dynamometry in children between 6 and 15 years of age. *Muscle Nerve*. 2017;55(1):16-22.
118. Beenakker EA, van der Hoeven JH, Fock JM, Maurits NM. Reference values of maximum isometric muscle force obtained in 270 children aged 4-16 years by hand-held dynamometry. *Neuromuscul Disord*. 2001;11(5):441-6.

119. Bohannon RW, Wang YC, Bubela D, Gershon RC. Handgrip Strength: A population-based study of norms and age trajectories for 3- to 17-year-olds. *Pediatr Phys Ther.* 2017;29(2):118-23.
120. Häger-Ross C, Rösblad B. Norms for grip strength in children aged 4-16 years. *Acta Paediatr.* 2002;91(6):617-25.
121. Bouchard C, Tremblay A, Leblanc C, Lortie G, Savard R, Thériault G. A method to assess energy expenditure in children and adults. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(3):461-7.
122. Kurpad AV, Swaminathan S, Bhat S. IAP National Task Force for Childhood Prevention of Adult Diseases: the effect of childhood physical activity on prevention of adult diseases. *Indian Pediatr.* 2004;41(1):37-62.
123. Harman EA. Estimation of human power output from vertical jump. *J App Sp Sci Res.* 1991;5: 116-20.
124. Alpar R. Spor, sağlık ve eğitim bilimlerinde uygulamalı istatistik ve geçerlik-güvenilirlik. 2018;5. Baskı. (Korelesyon Katsayıları):403-37
125. Hak SF, Arets HGM, van der Ent CK, van der Kamp HJ. Rapid early increase in BMI is associated with impaired longitudinal growth in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(8):1209-15.
126. Arikan H, Yatar I, Calik-Kutukcu E, Aribas Z, Saglam M, Vardar-Yagli N, et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Res Dev Disabil.* 2015;45-46:147-56.
127. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, et al. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(8):815-21.
128. Foster K, Huang G, Zhang N, Crisalli J, Chini B, Amin R, et al. Relationship between exercise capacity and glucose tolerance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(2):154-61.
129. Bizzarri C, Montemitro E, Pedicelli S, Ciccone S, Majo F, Cappa M, et al. Glucose tolerance affects pubertal growth and final height of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(2):144-9.
130. Sheikh S, Localio AR, Kelly A, Rubenstein RC. Abnormal glucose tolerance and the 50-gram glucose challenge test in Cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;20;S1569-1993(20)30009-6. doi: 10.1016/j.jcf.2020.01.003.
131. Bizzarri C, Timpanaro TA, Matteoli MC, Patera IP, Cappa M, Cianfarani S. Growth trajectory in children with type 1 diabetes mellitus: the impact of insulin treatment and metabolic control. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(3):172-7.
132. Santi E, Tascini G, Toni G, Berioli MG, Esposito S. Linear growth in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(19). 30;16(19):3677. doi: 10.3390/ijerph16193677.

133. Altman K, McDonald CM, Michel SH, Maguiness K. Nutrition in cystic fibrosis: From the past to the present and into the future. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(3):56-73.
134. Ziegler B, Rovedder PM, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin Pde T. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33(3):263-9.
135. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, Weiss L, Moreau F, Constantinescu AA, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2014;13(4):478-84.
136. Basaran AE, Basaran A, Kocacik DF, Alper O, Acican D, Bingol A. Initial regional evaluation of the cystic fibrosis newborn screening program: data from the mediterranean coast of Turkey. *Turk J Med Sci.* 2019;49(6):1655-61.
137. Nakamura CT, Ng GY, Paton JY, Keens TG, Witmer JC, Bautista-Bolduc D, et al. Correlation between digital clubbing and pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33(5):332-8.
138. Capitanio S, Nordin AJ, Noraini AR, Rossetti C. PET/CT in nononcological lung diseases: current applications and future perspectives. *Eur Respir Rev.* 2016;25(141):247-58.
139. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, Francis J, Carr SB, Suri R, et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(12):1223-5.
140. Mezza T, Moffa S, Ferraro PM, Quero G, Capece U, Carfi A, et al. Bile modulates secretion of incretins and insulin: A study of human extrahepatic cholestasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2685-94.
141. Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, Fayolle C, Thames AH, Bautista A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight.* 2018;3(8). 19;3(8):e98240. doi: 10.1172/jci.insight.98240.
142. Hunt WR, Hansen JM, Stecenko AA. Glucose ingestion in cystic fibrosis induces severe redox imbalance: A potential role in diabetes. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):476-482. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.010.
143. Lavie M, Fisher D, Vilozni D, Forschmidt R, Sarouk I, Kanety H, 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.
144. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). *Compr Physiol.* 2013;3(3):1309-36.
145. Causer AJ, Shute JK, Cummings MH, Shepherd AI, Wallbanks SR, Allenby MI, et al. The implications of dysglycaemia on aerobic exercise and ventilatory function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;19(3):427-433. doi: 10.1016/j.jcf.2019.09.014.
146. Cox NS, Alison JA, Button BM, Wilson JW, Morton JM, Holland AE. Physical activity participation by adults with cystic fibrosis: An observational study. *Respirology.* 2016;21(3):511-8.

147. Prentice BJ, Chelliah A, Ooi CY, Hameed S, Verge CF, Plush L, et al. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;19(2):305-309.
148. Prentice BJ, Ooi CY, Verge CF, Hameed S, Widger J. Glucose abnormalities detected by continuous glucose monitoring are common in young children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020; doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.009.
149. Yi Y, Norris AW, Wang K, Sun X, Uc A, Moran A, et al. Abnormal glucose tolerance in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(8):974-80.
150. Okoniewski W, Hughan KS, Weiner GA, Weiner DJ, Forno E. Glycemic control and FEV1 recovery during pulmonary exacerbations in pediatric cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2020; 19(3):460-465. doi: 10.1016/j.jcf.2019.12.016.
151. Ziegler B, Fernandes AK, Sanches PR, Silva Junior DP, Thome PR, Dalcin PT. Dyspnea perception in cystic fibrosis patients. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(10):897-903.
152. 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;13(6):341-54.
153. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(5):E1022-8. doi: 10.1152/ajpendo.2001.281.5.E1022.
154. Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, Piva TC, Marostica PJ, Donadio MV. Inspiratory muscle strength and endurance in children and adolescents with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2016;61(2):184-91.
155. Heimer D, Bami J, Lieberman D, Bark H. Respiratory muscle performance in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1990;7(5):434-7.
156. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8152-61.
157. Lancel S, Hesselink MK, Woldt E, Rouillé Y, Dorchies E, Delhaye S, et al. Endospanin-2 enhances skeletal muscle energy metabolism and running endurance capacity. *JCI Insight*. 2018;3(9):e98081. doi: 10.1172/jci.insight.98081.
158. Garneau L, Aguer C. Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2019;45(6):505-16.
159. Culbertson JW. Clinical aspects of glucose metabolism and chronic disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;146:1-11.
160. Wells CE, Polkey MI, Baker EH. Insulin resistance is associated with skeletal muscle weakness in COPD. *Respirology*. 2016;21(4):689-96.
161. Del Corral T, Gomez Sanchez A, Lopez-de-Uralde-Villanueva I. Test-retest reliability, minimal detectable change and minimal clinically important differences in

modified shuttle walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;19(3):442-448. doi: 10.1016/j.jcf.2019.10.007.

162. Wells GD, Wilkes DL, Schneiderman JE, Thompson S, Coates AL, Ratjen F. Physiological correlates of pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(9):878-84.

163. Cichosz SL, Vestergaard ET, Hejlesen O. Muscle grip strength is associated to reduced pulmonary capacity in patients with diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2018;12(1):66-70.

164. Giglio BM, Mota JF, Wall BT, Pimentel GD. Low handgrip strength is not associated with type 2 diabetes mellitus and hyperglycemia: A population-based study. *Clin Nutr Res.* 2018;7(2):112-6.

165. Wallberg-Henriksson H. Glucose transport into skeletal muscle. Influence of contractile activity, insulin, catecholamines and diabetes mellitus. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1987;564:1-80.

166. Almeida AC, Wamosy RMG, Ludwig Neto N, Mucha FC, Schivinski CIS. Pediatric Glittre ADL-test in cystic fibrosis: Physiological parameters and respiratory mechanics. *Physiother Theory Pract.* 2019:1-8.

167. Karloh M, Araujo CL, Gulart AA, Reis CM, Steidle LJ, Mayer AF. The Glittre-ADL test reflects functional performance measured by physical activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Phys Ther.* 2016;20(3):223-30.

168. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J.* 2006;27(5):1040-55.

169. Diakakis GF, Parthenakis FI, Mavrakakis HE, Patrianakos AP, Zacharis EA, Nyktari EG, et al. Association of impaired glucose tolerance with increased heart rate and subclinical inflammation. *Hellenic J Cardiol.* 2005;46(6):394-401.

170. Thiyagarajan R, Subramanian SK, Sampath N, Madanmohan T, Pal P, Bobby Z, et al. Association between cardiac autonomic function, oxidative stress and inflammatory response in impaired fasting glucose subjects: cross-sectional study. *PLoS One.* 2012;7(7):e41889. doi: 10.1371/journal.pone.0041889.

171. Evans RD, Clarke K. Myocardial substrate metabolism in heart disease. *Front Biosci.* 2012;4:556-80.

172. Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: Clinical physiology. *Cell Metab.* 2017;26(1):27-38.

173. Reyhler G, Debatisse M, Lebecque P, Pieters T, Liistro G, Gohy S. Variability of gait speed during six minutes walking test in COPD and cystic fibrosis patients. *Gait Posture.* 2016;49:36-40.

174. Monteiro KS, Azevedo MP, Jales LM, da Silva FEP, Arrais RF, de Mendonça K. Effects of aerobic interval training on glucose tolerance in children and adolescents with cystic fibrosis: a randomized trial protocol. *Trials.* 2019;20(1):768.

175. Labombarda F, Saloux E, Brouard J, Bergot E, Milliez P. Heart involvement in cystic fibrosis: A specific cystic fibrosis-related myocardial changes? *Respir Med.* 2016;118:31-8.
176. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018;122(4):624-38.
177. Olver TD, Laughlin MH. Endurance, interval sprint, and resistance exercise training: impact on microvascular dysfunction in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(3):H337-50. doi: 10.1152/ajpheart.00440.2015.
178. Parazzi PL, Marson FA, Ribeiro MA, de Almeida CC, Martins LC, Paschoal IA, et al. Ventilatory abnormalities in patients with cystic fibrosis undergoing the submaximal treadmill exercise test. *BMC Pulm Med.* 2015;15:63.
179. Ziegler B, Rovedder PM, Oliveira CL, Schuh SJ, Silva FA, Dalcin Pde T. Predictors of oxygen desaturation during the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):957-65.
180. Gehring H. Pulse oximeter in a comparative test. *Intensive Care Med.* 2006;32(9):1287-9.
181. Agudelo LZ, Ferreira DMS, Dadvar S, Cervenka I, Ketscher L, Izadi M, et al. Skeletal muscle PGC-1 α reroutes kynurenine metabolism to increase energy efficiency and fatigue-resistance. *Nat Commun.* 2019;10(1):2767.
182. He S, Li J, Wang J, Zhang Y. Hypoxia exposure alleviates impaired muscular metabolism, glucose tolerance, and aerobic capacity in apelin-knockout mice. *FEBS Open Bio.* 2019;9(3):498-509.
183. Zhang X, Zhang R, Lv P, Yang J, Deng Y, Xu J, et al. Emodin up-regulates glucose metabolism, decreases lipolysis, and attenuates inflammation in vitro. *J Diabetes.* 2015;7(3):360-8.
184. Abdelbasset WK, Soliman GS, Elshehawy AA, Alrawaili SM. Exercise capacity and muscle fatiguability alterations following a progressive maximal exercise of lower extremities in children with cystic fibrosis. *Afr Health Sci.* 2018;18(4):1236-42.
185. Kuziemski K, Słomiński W, Jassem E. Impact of diabetes mellitus on functional exercise capacity and pulmonary functions in patients with diabetes and healthy persons. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):2.
186. Vukomanovic V, Suzic-Lazic J, Celic V, Cuspidi C, Petrovic T, Ilic S, et al. Association between functional capacity and heart rate variability in patients with uncomplicated type 2 diabetes. *Blood Press.* 2019;28(3):184-90.
187. Bjørnholt JV, Erikssen G, Kjeldsen SE, Bodegård J, Thaulow E, Erikssen J. Fasting blood glucose is independently associated with resting and exercise blood pressures and development of elevated blood pressure. *J Hypertens.* 2003;21(7):1383-9.
188. Khangura D, Kurukulasuriya LR, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetes and hypertension: clinical update. *Am J Hypertens.* 2018;31(5):515-21.

189. Park H, Park C, Quinn L, Fritschi C. Glucose control and fatigue in type 2 diabetes: the mediating roles of diabetes symptoms and distress. *J Adv Nurs*. 2015;71(7):1650-60.
190. Selvadurai HC, Allen J, Sachinwalla T, Macauley J, Blimkie CJ, Van Asperen PP. Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1476-80.
191. Currie S, Greenwood K, Weber L, Khakee H, Legasto M, Tullis E, et al. Physical activity levels in individuals with cystic fibrosis-related diabetes. *Physiother Can*. 2017;69(2):171-7.
192. Kallio P, Pahkala K, Heinonen OJ, Tammelin T, Hirvensalo M, Telama R, et al. Physical inactivity from youth to adulthood and risk of impaired glucose metabolism. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(6):1192-8.
193. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes*. 2008;32(1):1-11.
194. Nguyen T, Baker JM, Obeid J, Raha S, Parise G, Pedder L, et al. The effects of resting and exercise serum from children with cystic fibrosis on C2C12 myoblast proliferation in vitro. *Physiol Rep*. 2014;2(6): e12042. doi: 10.14814/phy2.12042.
195. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Huls G. Health-related fitness and trainability in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(10):953-64.
196. Momma H, Sawada SS, Kato K, Gando Y, Kawakami R, Miyachi M, et al. Physical fitness tests and type 2 diabetes among Japanese: A longitudinal study from the Niigata Wellness Study. *J Epidemiol*. 2019;29(4):139-46.
197. Deshmukh AS. Insulin-stimulated glucose uptake in healthy and insulin-resistant skeletal muscle. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;26(1):13-24.
198. Fraser BJ, Blizzard L, Schmidt MD, Juonala M, Dwyer T, Venn AJ, et al. Childhood cardiorespiratory fitness, muscular fitness and adult measures of glucose homeostasis. *J Sci Med Sport*. 2018;21(9):935-40.
199. Stephenson EJ, Smiles W, Hawley JA. The relationship between exercise, nutrition and type 2 diabetes. *Med Sport Sci*. 2014;60:1-10.
200. Zaqout M, Vyncke K, Moreno LA, De Miguel-Etayo P, Lauria F, Molnar D, et al. Determinant factors of physical fitness in European children. *Int J Public Health*. 2016;61(5):573-82.
201. Bombieri C, Seia M, Castellani C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator-related disorders. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(2):180-93.
202. Fusco L, Pitocco D, Longobardi A, Zaccardi F, Contu C, Pozzuto C, et al. Reduced respiratory muscle strength and endurance in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):370-5.
203. Sheppard E, Chang K, Cotton J, Gashgarian S, Slack D, Wu K, et al. Functional tests of leg muscle strength and power in adults with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2019;64(1):40-7.

204. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010;33(1):11-61.
205. Xirouchaki CE, Mangiafico SP, Bate K, Ruan Z, Huang AM, Tedjosiswoyo BW, et al. Impaired glucose metabolism and exercise capacity with muscle-specific glycogen synthase 1 (gys1) deletion in adult mice. *Mol Metab*. 2016;5(3):221-32.
206. Sylow L, Møller LL, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Stretch-stimulated glucose transport in skeletal muscle is regulated by Rac1. *J Physiol*. 2015;593(3):645-56.
207. O'Shea D, O'Connell J. Cystic fibrosis related diabetes. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):511.
208. Hansen D, De Strijcker D, Calders P. Impact of endurance exercise training in the fasted state on muscle biochemistry and metabolism in healthy subjects: can these effects be of particular clinical benefit to type 2 diabetes mellitus and insulin-resistant patients? *Sports Med*. 2017;47(3):415-28.
209. Edgerton DS, Kraft G, Smith M, Farmer B, Williams PE, Coate KC, et al. Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion. *JCI Insight*. 2017;2(6):e91863. doi: 10.1172/jci.insight.91863.
210. Coomans CP, Biermasz NR, Geerling JJ, Guigas B, Rensen PC, Havekes LM, et al. Stimulatory effect of insulin on glucose uptake by muscle involves the central nervous system in insulin-sensitive mice. *Diabetes*. 2011;60(12):3132-40.
211. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(4):308-14.