



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNDE (OGTT) HİPOGLİSEMİ SAPTANAN
KİSTİK FİBROZİS TANILI ÇOCUKLARIN SÜREKLİ GLUKOZ İZLEM
SİSTEMLERİ (SGİS) İLE TAKİBİ VE OGTT SINIFLANDIRMASI İLE SGİS
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. TUTKU NİL ARAS

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNDE (OGTT) HIPOGLİSEMİ SAPTANAN
KİSTİK FİBROZİS TANILI ÇOCUKLARIN SÜREKLİ GLUKOZ İZLEM
SİSTEMLERİ (SGİS) İLE TAKİBİ VE OGTT SINIFLANDIRMASI İLE SGİS
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. TUTKU NİL ARAS

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. BELMA HALİLOĞLU

İSTANBUL 2025

ÖNSÖZ

Tez çalışma sürecimin başından sonuna dek yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol gösteren ve desteklerini hiç esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum sevgili hocam Prof. Dr. Belma Haliloğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitim ve öğretim sürecimde her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübeleri ile asistanlık hayatıma ve gelecekteki mesleki hayatıma yön veren başta sayın hocalarım Prof. Dr. Abdullah Bereket ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Serap Turan olmak üzere, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışma sürecimde tüm tetkiklerde bana yardımcı olan, çalışmamı kendi çalışmaları gibi benimseyen ve emeklerini esirgemeyen Çocuk Endokrin Bölümü hemşirelerimiz Nihal Bekar ve Hande Gezege'ne çok teşekkür ederim.

Asistanlığa başladığım günden bu yana yanımda olan, gece gündüz omuz omuza çalışmaktan ve birlikte vakit geçirmekten çok mutlu olduğum, tüm zorluklarına rağmen asistanlık sürecimi hep iyi ve güzel hatırlamama sebep olan eşkıdemlerime çok teşekkür ederim.

14 yaşında, lisede aynı odayı paylaştığımız andan itibaren her zaman yanımda olan, tüm hayatımı paylaştığım, asistanlık sürecimde ablalığını (kıdemliliğini) ve tecrübelerini de benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve tüm koşullarda yanımda olmaya devam edeceğinden emin olduğum, kardeşten öte biricik arkadaşım Elif Sönmez'e çok teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca yanımda duran, desteklerini hep hissettiren, motivasyonumu kaybettiğimde hemen yanlarına koştüğüm, bana güçlükler karşısında pes etmemeyi öğreten başta canım annem olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Ve son olarak mesleğimi severek yapmama vesile olan, tüm zorluklarına rağmen bu bölümü neden seçtiğimi bana bir gün bile sorgulatmayan, her zaman yüzümü güldüren ve bana her zaman 'iyi ki pediatri' dedirten tüm çocuklara teşekkürler.

Dr. Tutku Nil Aras

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kistik Fibrozis	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.2.1. Ülkemizde Kistik Fibrozis	3
2.1.3. Patofizyoloji	3
2.1.4. Tarama ve Tanı Yöntemleri	3
2.1.5. Sistem Tutulumları	5
2.1.5.1. Akciğer Tutulumu	5
2.1.5.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	6
2.1.5.2.1. İntestinal Tutulum	6
2.1.5.2.2. Karaciğer Tutulumu	7
2.1.5.2.3. Pankreas Tutulumu	7
2.1.5.3. Genitoüriner Sistem Tutulumu	8
2.1.5.4. Kas İskelet Sistemi Tutulumu	8
2.1.6. Tedavi ve Takip	9
2.2. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet (KFİD)	11
2.2.1. Tanım	11
2.2.2. Epidemiyoloji	11
2.2.3. Patofizyoloji	12
2.2.4. Klinik Bulgular	13
2.2.5. Tarama ve Tanı	13
2.2.5.1. OGTT	13

2.2.5.1.1. OGTT Protokolü	14
2.2.5.1.2. OGTT Sonuçlarının Değerlendirilmesi	14
2.2.5.2. MMTT	15
2.2.5.2.1. MMTT Protokolü	15
2.2.6. KFİD Tedavi ve Takip	15
2.3. Kistik Fibrozis'te Hipoglisemi	16
2.3.1. Epidemiyoloji	16
2.3.2. Patofizyoloji	17
2.3.3. Tanı ve Klinik Bulgular	17
2.3.4. Tedavi ve Takip	18
2.4. Kistik Fibrozis ve Sürekli Glukoz İzlem Sistemleri (SGİS)	19
3. MATERYAL METOD	21
3.1. Protokol	21
3.2. OGTT ve MMTT Sınıflandırma	22
3.3. SGİS Verilerinin Değerlendirilmesi	22
3.4. İstatistik	23
4. BULGULAR	24
4.1. Demografik Bulgular	24
4.2. OGTT ve MMTT Verilerine Ait Bulgular	25
4.3. SGİS Verilerine Ait Bulgular	29
4.4. PUKŞ Verilerine Ait Bulgular	33
5. TARTIŞMA	34
5.1. OGTT ve MMTT	34
5.2. SGİS	37
5.3. SGİS ve OGTT / MMTT	38
5.4. PUKŞ	41
6. SONUÇLAR	43
KAYNAKÇA	44
ARAŞTIRMA DESTEK BEYANI	49
EKLER	50

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1: Yaş gruplarına göre KF tanılı hastalarda sık görülen bulgular

Tablo 2: KFİD, T1DM ve T2DM farklılıkları

Tablo 3: KFİD tanı kriterleri

Tablo 4: OGTT sonuçlarına göre klinik değerlendirme

Tablo 5: Hipoglisemi sınıflandırması

Tablo 6: Analizlerde kullanılan gruplar

Tablo 7: Hastalara ait demografik bulgular

Tablo 8: OGTT ve MMTT sonuçlarına göre hasta dağılımı

Tablo 9: OGTT ve MMTT Karşılaştırılması

Tablo 10: OGTT ve MMTT plazma glukoz ve insülin düzeyleri

Tablo 11: SGİS verileri

Tablo 12: SGİS verileri ile hipoglisemi değerlendirmesi

Şekil 1: Glukoz düzeylerine göre OGTT ve MMTT karşılaştırması

Şekil 2: İnsülin düzeylerine göre OGTT ve MMTT karşılaştırması

Şekil 3: OGTT ve MMTT sırasındaki SGİS glukoz ölçümlerinin karşılaştırılması

Şekil 4: OGTT, MMTT ve SGİS-OGTT, SGİS-MMTT glukoz ölçümlerinin karşılaştırılması

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

AGT: Anormal glukoz toleransı

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

CFF: Kistik Fibrozis Vakfı (Cystic Fibrosis Foundation)

CFTR: Kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör

Cl: Klor

DİOS: Distal intestinal obstrüksiyon sendromu

GDM: Gestasyonel diyabet

HbA1c: Glikolize hemoglobin

IFG: Bozulmuş açlık glukozu

IRT: İmmün Reaktif Tripsinojen

KF: Kistik fibrozis

KFİD: Kistik fibrozis ilişkili diyabet

KFKH: Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı

MMTT: Mixed meal tolerans testi

Na⁺: Sodyum

NGT: Normal glukoz toleransı

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

OAD: Oral antidiyabetik ilaçlar

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PERT: Pankreatik enzim replasman tedavisi

SFT: Solunum fonksiyon testi

SGİS: Sürekli glukoz izlem sensörü

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

ÖZET

Oral Glukoz Tolerans Testinde (OGTT) Hipoglisemi Saptanan Kistik Fibrozis Tanılı Çocukların Sürekli Glukoz İzlem Sistemleri (SGİS) ile Takibi ve OGTT Sınıflandırması ile SGİS Arasındaki İlişki

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılan Kistik Fibrozis (KF) tanılı hastalara sürekli glukoz izlem sensörü (SGİS) takılarak, günlük yaşamdaki glukoz profilleri ile OGTT sonuçları arasındaki uyumun değerlendirilmesi ve gerçek hipoglisemi sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak, daha fizyolojik bir test olarak kabul edilen mixed meal tolerans testi (MMTT) yapılarak glukoz tolerans bozuklukları ve hipoglisemi gelişimi açısından OGTT ile uyumu incelenmiştir. Bu sayede, OGTT esnasında sık görülen reaktif hipogliseminin gerçek yaşamda ne kadar yaygın olduğu ve klinik öneminin olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniklerinden takipli, 10-18 yaş aralığındaki KF tanılı, kistik fibrozis ilişkili diyabet (KFİD) tanısı olmayan 25 hasta dahil edilmiştir. Her hastaya SGİS takılarak 2.gün sabahı OGTT ve 10.gün sabahı MMTT uygulanmış ve belirli zaman aralıklarında glukoz seviyeleri ölçülmüştür. OGTT, MMTT ve SGİS'ten elde edilen veriler analiz edilerek glukoz toleransı, hipoglisemi paternleri ve postprandiyal glukoz yanıtları değerlendirilmiştir.

Bulgular: OGTT, MMTT ve SGİS verileri karşılaştırıldığında, hipoglisemi sıklığı açısından OGTT'nin MMTT ve SGİS'ten çok farklı olmadığı (OGTT'de %52, MMTT'de %65 ve SGİS'te %45) ancak seviye 2 hipogliseminin OGTT ve SGİS'te daha fazla olduğu görülmüştür (OGTT'de %28, MMTT'de %17 ve SGİS'te %25). OGTT'de görülen seviye 2 hipoglisemilerin %50'si MMTT'de, %14'ü ise SGİS'te de saptanmıştır. SGİS'te saptanan seviye 2 hipoglisemilerin ise %16'sı OGTT'de ve %33'ü MMTT'de de görülmüştür. SGİS'te saptanan seviye 2 hipoglisemilerinin hepsi gece (00.00-06.00) hipoglisemisi olup, gündüz (06.00-00.00) hipoglisemilerinin tamamı seviye 1 hipoglisemi idi. Ayrıca OGTT ve SGİS verilerine göre KFİD tanısı koyulan bir hastanın MMTT normal saptanmıştır. PUKŞ değerleri açısından kıyaslandığında seviye 2 hipoglisemi ve glukoz metabolizması bozukluklarının tamamının OGTT sırasındaki PUKŞ ile yakalanabileceği görülmüştür.

Sonuç: KF tanılı hastalarda OGTT, özellikle hipoglisemi değerlendirmesi açısından tek başına yeterli bir test olmayabilir. Daha fizyolojik bir test olmasına rağmen MMTT diyabet tanısını atlayabilir. Hastaların günlük yaşam glukoz değerlerini gösteren SGİS, OGTT ve MMTT'ye tamamlayıcı bir araç olarak önemli bir rol üstlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibrozis, Kistik fibrozis ilişkili diyabet, OGTT, Hipoglisemi, Sürekli glukoz izlem sistemi, Mixed meal tolerans testi



ABSTRACT

The Follow-up of Children Diagnosed with Cystic Fibrosis Who Were Found to Have Hypoglycemia During an Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) Using Continuous Glucose Monitoring Systems (CGM) and the Relationship Between OGTT Classification and CGM Results

Introduction and Objective: This study aimed to evaluate the concordance between oral glucose tolerance test (OGTT) results and real-life glucose profiles obtained via continuous glucose monitoring (CGM) in patients diagnosed with cystic fibrosis (CF) who underwent OGTT. Additionally, the study assessed the agreement between OGTT and the mixed meal tolerance test (MMTT), a more physiologically representative assessment in detecting glucose tolerance abnormalities and hypoglycemia. The primary objective was to determine the prevalence of reactive hypoglycemia, frequently observed during OGTT, in real-life settings and to assess its clinical relevance.

Materials and Methods: A total of 25 patients aged 10–18 years, diagnosed with CF and followed in the Pediatric Endocrinology and Pediatric Pulmonology Clinics at Marmara University Pendik Training and Research Hospital, were included in the study. None of the patients had a prior diagnosis of cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). Each patient was worn a CGM device, followed by OGTT on day 2 and MMTT on day 10. Glucose levels were measured at specific time points. Data obtained from OGTT, MMTT, and CGM were analyzed to assess glucose tolerance, hypoglycemia patterns, and postprandial glucose responses.

Results: Comparison of OGTT, MMTT, and CGM data revealed no significant difference in the incidence of hypoglycemia among the tests (52% in OGTT, 65% in MMTT, and 45% in CGM). However, level 2 hypoglycemia was most frequently observed during OGTT (28% in OGTT, 17% in MMTT, and 25% in CGM). Among the level 2 hypoglycemic episodes detected during OGTT, 50% were also identified in MMTT, while only 14% were detected in CGM. Conversely, 16% of the level 2 hypoglycemic episodes recorded by CGM were also observed in OGTT, and 33% were detected in MMTT. Notably, all level 2 hypoglycemic episodes detected by CGM occurred during nighttime (00:00–06:00), while all daytime (06:00–00:00) hypoglycemic events were classified as level 1 hypoglycemia. Additionally, one patient diagnosed with CFRD based on OGTT and CGM findings had normal glucose tolerance according to MMTT. When comparing capillary blood glucose levels, it was demonstrated that

all level 2 hypoglycemic episodes and glucose metabolism abnormalities could be identified using OGTT.

Conclusion: In patients with CF, OGTT alone may not be sufficient for a comprehensive assessment of hypoglycemia. Although MMTT is a more physiological test, it may fail to detect diabetes. CGM, which provides real-life glucose data, serves as a valuable adjunct to OGTT and MMTT for the evaluation of glucose homeostasis.

Keywords: Cystic fibrosis, cystic fibrosis-related diabetes, OGTT, hypoglycemia, continuous glucose monitoring, mixed meal tolerance test



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik fibrozis (KF), otozomal resesif geçen, kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici (*CFTR*) geninde mutasyonlar sonucu yoğun, koyu kıvamlı mukus üretimi ile sonuçlanan, mukus üreten organların tümünü etkileyebilen genetik bir hastalıktır¹. Bu yoğun, koyu kıvamlı mukus üretiminin sonucu olarak karakteristik akciğer patolojilerinin yanı sıra gastrointestinal sistem, pankreas (ekzokrin ve endokrin) ve üreme sistemi patolojileri de görülmektedir². Akciğer patolojileri ve buna sekonder enfeksiyonlar nedeni ile geçmiş yıllarda kısa yaşam süreleri (1-8 yaş) olan kistik fibrozis hastalarının günümüzde yaşam sürelerinin uzaması (~40-45yaş) ile birlikte komorbiditede de artış görülmektedir^{3,4}. Bu komorbiditeler arasında en sık karşımıza çıkanlardan biri de kistik fibrozis ilişkili diyabettir (KFİD)⁵.

KFİD, KF tanılı hastalarda çocukluk çağında %2, adolesan dönemde %20 ve yetişkin dönemde %40-50 oranında görülmektedir⁵. KFİD görülme sıklığının yüksek olması nedeni ile KF tanılı hastalar yıllık olarak oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile taranmaktadır. Ayrıca son dönemlerdeki 3 saate uzatılmış OGTT çalışmalarında hiperglisemi kadar hipogliseminin de sık görülen bir glukoz regülasyon problemi olduğu gösterilmiştir⁶. Daha çok reaktif hipoglisemi olarak görülen bu durum gecikmiş ve uzamış insülin sekresyonu ile bozulmuş kontrregülâtör hormon yanıtına bağlanmış olsa da sebebi hala tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca bu hipoglisemilerin prognostik önemi de yani ileride gelişecek bir diyabetin öncüsü olup olmadığı da hala net değildir. OGTT’de glukoz tolerans bozukluğunun eşlik etmediği izole hipoglisemi saptanan vakaların olduğu da gösterilmiştir. Bu iki farklı hipogliseminin farklı iki prognozu olabileceği gibi gerçek hayatı ne kadar yansıttığı da bilinmemektedir.

Tarama testi olarak kullanılan OGTT’nin statik bir test olması, anlık değerlendirme yapması ve erken tanı olanağı sağlamaması nedeni ile özellikle KF tanılı hastalar için yeterli bir değerlendirme ölçütü olamamaktadır^{7,8}. Bu nedenle günlük yaşam tarzına göre değişiklik gösteren gerçek glukoz profillerinin değerlendirilebilmesi için sürekli glukoz izlem sistemlerinin (SGİS) kullanılması veya daha fizyolojik içeriği olması nedeniyle mixed meal tolerans testinin (MMTT) yapılmasının daha uygun olabileceği düşünülmektedir^{9,10}. Bu çalışmada OGTT yapılan KF’li çocuklara daha fizyolojik bir test olarak kabul edilen⁹ MMTT yapılarak glukoz tolerans bozuklukları ve hipoglisemi gelişimi açısından OGTT ve MMTT’nin karşılaştırılması ve ek olarak hastalara SGİS takılarak, günlük yaşamdaki glukoz profillerinin daha iyi değerlendirilmesi ve OGTT’de sık görülen izole hipogliseminin gerçek hayattaki varlığının ve sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kistik Fibrozis

2.1.1. Tanım

KF, otozomal resesif geçişli, multisistemik tutulum ile ilerleyen, gündelik yaşam ve yaşam süresi üzerine önemli etkileri olan genetik bir hastalıktır¹. Kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici (*CFTR*) geni üzerindeki mutasyonlar sonucu koyu ve yapışkan mukus üretimi ve mukozal klirensin bozulması ile sonuçlanan; akciğer, gastrointestinal sistem, pankreas, ter bezleri ve genitoüriner sistem tutulumu ile ilerleyen kronik bir hastalıktır. Klinik çoğu zaman ön planda akciğer tutulumu ile kendini göstermekle birlikte hastalara ve hastaların yaşlarına göre çok çeşitli semptomlar ve diğer sistem tutulumları ile birlikte de karşımıza çıkabilmektedir². İlk zamanlarda yaşamı ciddi boyutta etkileyen ve yaşam süresini oldukça kısaltan bir hastalık olmakla birlikte yıllar içinde güçlenen tedavi ve takip stratejileri ve son yıllarda tedaviye eklenen modülatör gen tedavileri ile beklenen yaşam süresinin ~50 yıla kadar uzadığı güncel yayınlarda bildirilmiştir^{3,4}.

2.1.2. Epidemiyoloji

KF 1/3000 canlı doğum oranı ile en sık Kafkas toplumunda görülen, hayatı tehdit eden, mortalitesi en yüksek genetik hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastalığın ilk tanımlandığı yıllarda, KF tanısı alan bebeklerin yaşamın ilk yılında kaybedildiği eski çalışmalarda bildirilmiş olup bu çalışmalar güncel tedavi ve takip stratejileri ile geçerliliğini kaybetmiştir; bu da epidemiyolojik verilerin günümüzde değişmesi ile sonuçlanmıştır^{1,3}.

KF en sık Kafkas toplumlarında görülen genetik hastalık olmakla birlikte tüm ırklarda görülebilmekte ve ırklara göre görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir; Asyalılarda 1:35.000, Afrikalılarda 1:15.000, Hispanik toplumlarda 1:13.500 oranı ile görülmektedir^{1,11}.

Kistik Fibrozis Vakfının (CFF) 2022 yılına ait yıllık raporunda Kuzey Amerika'da 32.621 adet KF tanılı hasta olduğu, bu hastaların 752'sinin yeni tanı olduğu ve bu hastaların da %59,8'inin yenidoğan taraması ile tanı aldığı bildirilmiştir. Bu hastaların %91,2'sinin beyaz ırktan, %3,5'inin Afrika/Amerikan olduğu ve %5,3'ünün diğer ırklardan olduğu; cinsiyete göre dağılımda kadın/erkek oranında belirgin bir fark olmadığı belirtilmiştir. Yaş dağılımlarına bakıldığında ise tüm hastaların %40,6'sını pediatrik hasta grubunun oluşturduğu belirtilmiştir¹².

2.1.2.1. Ülkemizde Kistik Fibrozis

Avrupa Kistik Fibrozis Derneği'nin (ECFS) 2022 yılı resmi raporlarına göre ülkemizde KF tanılı 2554 hasta bulunmaktadır ve bu hastaların %95,8'inde tanı genetik test ile doğrulanmıştır. Hastaların demografik bilgilerine bakıldığında hastaların %84,9'u 18 yaşın altındadır ve cinsiyet dağılımlarında belirgin bir fark görülmemektedir¹³.

2.1.3. Patofizyoloji

KF, otozomal resesif olarak kalıtılan, 7.kromozomda bulunan *CFTR* geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu karşımıza çıkan multisistemik bir hastalıktır. *CFTR* geni üzerinde 2000'den fazla mutasyon belirlenmiş olup bu mutasyonlar sonucunda farklı KF fenotipleri karşımıza çıkmaktadır. *CFTR* geni üzerindeki mutasyonlar 6 farklı grupta toplanmış olup dünya üzerinde en sık rastlanan mutasyon grup 2 mutasyonları arasında yer alan F508del mutasyonudur. Ülkemizde ise en sık rastlanan mutasyon grup 5 mutasyonları arasında yer alan 2789+5G->A mutasyonudur^{1,13,14}.

CFTR geni CFTR proteinini kodlayan genidir ve bu gen üzerindeki mutasyonlar sonucunda defektif CFTR proteini kodlanmaktadır. CFTR proteini solunum, sindirim ve genitoüriner sistem organlarındaki glandüler epitel dokunun apikal membranlarında bulunan klor (Cl^-) kanallarının oluşumundan sorumlu proteindir ve bu proteindeki defekt sonucunda Cl^- kanallarının oluşmaması ya da Cl^- kanallarında işlev kaybı meydana gelmekte; bu da akciğerlerde daha yoğun/yapışkan mukus oluşumuna ve buna sekonder sık akciğer enfeksiyonlarına, karaciğer ve pankreasta işlev bozukluğuna sekonder karaciğer/pankreatik yetmezliğe ve genitoüriner sistem organlarındaki işlev bozukluğuna bağlı infertiliteye/azalmış fertiliteye neden olmaktadır. Ek olarak, Cl^- kanalları ter bezlerinde de bulunmakta olup defektif protein üretimi sonucunda ter bezlerinde sodyum (Na^+) ve Cl^- emilim bozukluğu meydana gelmekte ve bu da ter ile yoğun tuz kaybına neden olmaktadır^{1,15}.

2.1.4. Tarama ve Tanı Yöntemleri

Ülkemizde yenidoğan tarama programına KF de dahil edilmiştir. Topuk kanı olarak da bilinen bu tarama testinde bebek doğduktan sonraki ilk 24-48 saat içerisinde Guthrie kağıdına alınan kuru kan ile immün reaktif tripsinojen (IRT) düzeyi ölçülerek her bebeğin KF taraması yapılmaktadır¹⁴.

IRT yenidoğanlarda özellikle KF erken tespiti için kullanılan bir biyobelirteçtir. IRT, pankreasın ürettiği tripsinojenin kanda ölçülebilir bir öncül formudur. KF hastalarında pankreas işlevlerindeki bozulmalar nedeniyle, kandaki IRT seviyeleri yükselir. Yüksek IRT düzeyi KF için risk faktörüdür ve yenidoğan taramasında yüksek IRT düzeyi saptanan bebeklerde ya test yeniden tekrarlanır (IRT/IRT tarama programı) ya da bebeklerden genetik analiz gönderilir (IRT/DNA tarama programı). Tekrarlanan IRT düzeyinde yükseklik sebat ettiği takdirde ya da gen analizi sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla bebekler ileri tetkiklerin yapılabilmesi için KF merkezlerine yönlendirilirler^{14,16}.

Yanlış pozitifliğin dışlanması için yüksek IRT düzeyine sahip bebeklere veya yaşı daha büyük olup topuk tarama testi ile KF taraması yapılmamış ancak kliniği uyumlu olup KF' den şüphelenilen hastalara ter testi yapılmaktadır^{14,17}.

Ter testi, KF tanısında altın standart olarak kabul edilen (tanı oranı %98'dir), güvenilir ve non-invaziv bir yöntemdir. KF tanı koymada güvenilirliği ve genetik analize göre daha pratik, kısa sürede sonuç veren ve non-invaziv bir test olması nedeniyle birçok merkezde öncelikli olarak tercih edilmektedir^{14,17}.

Bu test, ter sıvısındaki Cl⁻ ve Na⁺ iyonlarının konsantrasyonunu ölçer. KF'li bireylerde, *CFTR* genindeki mutasyonlar sonucu ter bezlerinden salgılanan sıvının Cl⁻ ve Na⁺ düzeyleri normalden yüksektir. Ter testi, bu iyonların anormal düzeylerini saptayarak tanıya yardımcı olur. Ter testi sonucu ≥ 60 mEq/L ise KF tanısı için oldukça kuvvetli bir bulgudur ve genetik analiz ile desteklenmesi önerilir. 30-59 mEq/L ara sonuçtur ve tanının netleştirilmesi amacıyla ter testinin tekrarlanması önerilir. Tekrarlanan ter testi sonucuna göre hastada KF dışlanır ya da genetik analiz gönderilerek tanı desteklenir. Ter testi sonucu <30 mEq/L ise KF olasılığı düşüktür ve hastalık dışlanabilir; ancak ter testi sonucuna rağmen hastanın kliniği KF ile uyumlu ise tanı koymak ya da tanıyı dışlamak amacıyla genetik analiz gönderilmesi önerilmektedir^{14,16,17}.

Ter testi sonucuna göre KF tanısı alan hastalarda, hastanın klinik sürecinin öngörülebilmesi veya spesifik gen tedavileri ile birlikte tedavi sürecinin yönetilebilmesi için ya da kliniği KF ile uyumlu ancak ter testinin negatif ya da şüpheli sonuçlandığı hastalarda tanıyı kesinleştirmek amacıyla genetik analiz yapılmaktadır^{14,18,19}. *CFTR* geninde 2000'den fazla mutasyon tanımlanmış olup bu mutasyonların sadece 360 tanesinin KF kliniğine sebep olduğu belirtilmiştir^{19,20}. Gen analizi ile kliniğe sebep olan mutasyonlardan iki tanesi tespit edildiği takdirde KF tanısı konulmaktadır^{14,19}.

2.1.5. Sistem Tutulumları

Kistik fibrozisin tipik belirtileri arasında üç ana bulgu bulunur: sık tekrar eden sinüs ve akciğer enfeksiyonları, yağlı dışkılama (steatore) ve özellikle ileri durumlarda büyüme gelişme geriliği olarak kendini gösteren yetersiz beslenme (malnütrisyon)¹. Bunların dışında yenidoğan döneminde mekonyum ileusu, dirençli hiponatremi; daha büyük yaş gruplarında kronik pankreatit, diyabet, rektal prolapsus, distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS); yetişkin yaş gruplarında özellikle erkek hastalarda infertilite gibi diğer organ tutulumlarına bağlı kliniklerle de karşımıza çıkabilmektedir²¹.

Tablo 1: Yaş gruplarına göre KF tanılı hastalarda sık görülen bulgular²²

Yenidoğan dönemi	Süt çocukluğu dönemi	Çocukluk dönemi	Adölesan / erişkin
Öksürük, vizing, takipne, retraksiyon	Sık üst solunum yolu enfeksiyonu	Tekrarlayan sinüzit, nazal polip	Sinüzit
Akciğer grafisinde havalanma fazlalığı	Tekrarlayan bronşiyolit / akciğer enfeksiyonu	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu	Nazal polip
Segmental veya lobar atelektazi	Öksürük, hırıltı, balgam	Üst loblarda bronşektazi / atelektazi	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
Bronşiyolit benzeri tablo	Tekrarlayan veya kronik ishal	Tedaviye dirençli astım	Bronşektazi
Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, ileal atrezi	Yağlı, pis kokulu gaita	Göğüs ön arka çapında artma	Hemoptizi
Uzamış sarılık	Rektal prolapsus, invajinasyon	Parmaklarda çomaklaşma	ABPA
Kilo alamama	Büyüme geriliği	KF'e spesifik mikroorganizmaların izolasyonu	Solunum yolu hastalığı ile birlikte atipik diyabet
	Ciltte tuzlu tat	Distal intestinal obstrüksiyon sendromu	Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
	Sıcak çarpması, dehidratasyon	İdiopatik, tekarlayan, kronik pankreatit	Pankreatik yetmezlik
	Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz	Kolestazis, biliyer siroz	Gecikmiş puberte
	Hipoproteinemi, ödem	Sklerozan kolanjit	Konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna ikincil azospermi

2.1.5.1. Akciğer Tutulumu

KF tanılı hastalarda *CFTR* gen mutasyonu CFTR proteininin eksik ya da defektif olması ile sonuçlanmakta ve akciğerdeki epitel hücrelerinin Cl⁻ kanallarındaki iyon taşınmasının bozulmasına sebep olmaktadır. Cl⁻ kanallarındaki iyon taşınımının bozulması sonucunda dehidrate, visköz bir mukus oluşmakta ve bu da özellikle solunum epitelindeki mukosilyer klirensi bozmaktadır. Mukosilyer klirensin bozulması ile oluşan mukus hava yollarını tıkar ve oluşan mukus tıkaçları özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* gibi patojenlerin kolonizasyonu için ideal bir ortam yaratır. Bunun sonucunda biyofilm oluşumu ve

mikrobiyal kalıcılıkla birlikte enfeksiyonların gelişimi için ana odak haline gelirler. Enfeksiyonlar hava yolu epitel hücre yüzeylerine değil, bu mukus tıkaçlarına yerleşir^{21,23,24}.

Mukus tıkaçlarının sebep olduğu inflamasyon ve enfeksiyon gelişimi bir süre sonra kronik bir inflamasyon/enfeksiyon döngüsünün oluşumuna neden olarak ilerleyen süreçte ilerleyici küçük hava yolları obstrüksiyonuna ve bronşların anormal, kalıcı genişlemesi olan bronşiektazi gelişimine yol açar. Bronşiektazi, sekresyonların temizlenme kapasitesinde azalmaya neden olur ve bu durum enfeksiyon oranlarını artırarak hava yollarının daha fazla genişlemesine ve hasar görmesine yol açar^{21,23,24}.

Akciğer tutulumuna bağlı solunum yolu bulguları KF tanılı hastaların %90'ında görülmektedir¹⁵ ve hastalar sıklıkla kronik öksürük, balgam, hışıltı, takipne, retraksiyon ve hava açlığı ile prezante olmaktadır^{14,22,25}. Göğüs ön arka çapında artış, çomak parmak ve hemoptizi de hastalığın ileri evrelerinde sık görülen bulgular arasındadır²².

Klinik semptomların periyodik olarak kötüleşmesi akut pulmoner alevlenme olarak tanımlanır^{21,25}. Hastalar, öksürük ve balgam miktarında artış, balgam renginde koyulaşma, nefes darlığında artış, halsizlik, ateş, göğüs ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı ile başvururlar^{14,22,25}. Akut pulmoner alevlenme sonrasında akciğerlerde fonksiyon kaybı olmaktadır ve tedavi sonrası akciğerlerin bazal fonksiyonlarına dönmesi bazı hastalarda 1 yılı bulabilmekte iken bazı hastalarda kalıcı hasar meydana gelmektedir^{14,21}. Bu sebeple akut pulmoner alevlenmeler ve alevlenme sıklığı ilerleyici akciğer hastalığı için kötü prognoz göstergesi olup mortalite üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır^{14,25}.

2.1.5.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

2.1.5.2.1. İntestinal Tutulum

Mekonyum ileusu, *CFTR* gen mutasyonuna bağlı olarak *CFTR* protein fonksiyonunun kaybı sonucu oluşan yoğun ve yapışkan mekonyumun ince bağırsakta birikerek obstrüksiyona yol açmasıdır^{26,27}. KF'li yenidoğanların yaklaşık %15'i doğumda mekonyum ileusu ile prezante olur^{21,26}. Bunun yanı sıra mekonyum ileusu ile doğan bebeklerin %80-90'ı KF tanısı almaktadır²². Yenidoğanlarda ilk 24-48 saat içerisinde mekonyum çıkışının olmaması ve eşlik eden batın distansiyonu, beslenememe, kusmanın olduğu durumlarda mekonyum ileusundan şüphelenilmelidir^{27,28}. Daha büyük yaştaki hastalarda ise bu klinik distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS) olarak karşımıza çıkmaktadır^{26,28,29}. *CFTR* mutasyonu olan ve ilerlemiş

akciğer hastalığı bulunan hastalarda görülme sıklığı %15'tir²². DİOS tanılı hastaların yaklaşık %50'sinde mekonyum ileusu öyküsünün bulunduğu bildirilmiştir^{26,28}.

Gastroözofageal reflü, kabızlık, rektal prolapsus, ince bağırsakta bakterilerin anormal derecede artışı ve fetal dönemde görülen volvulus KF tanılı hastalarda görülebilen diğer intestinal sistem tutulumuna ait bulgulardır^{2,22,28}.

2.1.5.2.2. Karaciğer Tutulumu

Karaciğer tutulumu, KF tanılı hastaların yaklaşık %40'ında görülmekte ve çeşitli derecelerde karaciğer hasarına yol açabilmektedir. Asemptomatik transaminaz yüksekliğinden siroza kadar değişen geniş bir klinik tabloda ortaya çıkabilir³⁰⁻³². En sık görülen bulgu hepatosteatozdur, hastaların %15-30'unda görülmektedir¹⁵ ve genellikle sağ kalım üzerine etkisi bulunmamaktadır³¹.

Kistik fibrozise bağlı karaciğer hastalığı (KFKH) hastalığın geç dönemlerine kadar asemptomatik seyirli olabilir. Hastaların sadece %10'unda klinik olarak belirgin siroz görülmektedir ve hastaların %40'ının prepubertal dönemde (<12 yaş) tanı aldığı belirtilmiştir³¹. Bu tutulumun temel mekanizması, CFTR proteininin bozulmuş işlevi nedeniyle karaciğerdeki safra kanallarında kalın ve yapışkan mukus birikimidir. KF'de karaciğer hücrelerinden safra üretimi normaldir, ancak mukus birikimi safra akışını bozar ve kolestaza neden olur. Safranın karaciğerden dışarı çıkamaması ve safra tuzlarının karaciğer dokusunda birikmesi inflamatuvar yanıt oluşturarak karaciğer hücrelerinde fibrozis ve ileriki süreçlerde siroz oluşumuna yol açmaktadır³⁰⁻³².

2.1.5.2.3. Pankreas Tutulumu

KF'li hastaların %85-90'ında hayatın ilk yılında pankreatik yetersizlik gelişmektedir^{2,32,33}. Geriye kalan %10-15'lik hasta popülasyonunun pankreas fonksiyonlarının yeterli olduğu kabul edilmektedir ancak bu hastalar da yaşamları boyunca pankreatik yetmezliğe geçme veya pankreatit geçirme riski altındadır³³.

KF tanılı hastalarda *CFTR* genindeki mutasyon, pankreas salgılarının kalın ve yapışkan hale gelmesine neden olur. Yapışkan mukus pankreatik kanalları tıkar, pankreas enzimlerinin bağırsaklara geçişini engeller ve pankreas dokusunda hasara yol açar. Enzimlerin bağırsaklara geçememesi yağ, protein ve karbonhidratların sindirilememesine neden olur ve bunun sonucunda hastalarda kilo alamama, büyüme gelişme geriliği, yağlı dışkılama (steatore) ve

yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) eksiklikleri görülür. Yağda çözünen vitaminlerin zayıf emilimi anemi, nöropati, gece körlüğü, osteoporoz, akrodermatit ve kanama hastalıklarına neden olabilir^{28,33}.

Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda zamanla endokrin pankreas yetmezliği gelişebilmektedir. Endokrin pankreas yetmezliğinde hastalarda glukoz intoleransı ve ileriki aşamalarda özel bir diyabet türü olan kistik fibrozis ilişkili diyabet (KFİD) görülmektedir. KFİD, hem tip 1 (T1DM) hem de tip 2 (T2DM) diyabet özelliklerini taşır. İnsülin eksikliği (T1DM'e benzer) ve insülin direnci (T2DM'ye benzer) bir arada bulunur. T1DM'ye kıyasla, KFİD'te insülin eksikliği yavaş seyirli ve daha geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. T1DM'deki gibi otoantikör pozitifliği beklenmez. T2DM'de olduğu gibi KFİD'te de postprandiyal glukoz dalgalanmaları ile karakterize uzamış bir diyabet öncesi faz mevcuttur. Diğer diyabet tiplerinde görülen hiperglisemiye bağlı poliüri, polidipsi ve noktüri bulguları hemen görülmez. KFİD, KF hastalarının beslenme durumunu ve genel sağlığını olumsuz etkiler. Kontrol altına alınmazsa enfeksiyonlara ve akciğer işlevlerinin kötüleşmesine yol açabilir. Bu nedenle 10 yaşından sonra oral glukoz tolerans testi (OGTT), glikolize hemoglobin (HbA1c), c-peptit ve insülin ölçümleri ile yıllık diyabet taraması yapılması önerilmektedir^{12,33,34}. KFİD ile ayrıntılı bilgi bölüm 2.2'de tartışılmıştır.

2.1.5.3. Genitoüriner Sistem Tutulumu

KF'li erkeklerin yaklaşık %98'inde obstrüktif azospermiye yol açan konjenital bilateral vaz deferens yokluğu nedeni ile infertilite görülmektedir^{2,35,36}. Diğer KF bulguları olmadan sadece infertilite ile bulgu veren *CFTR* mutasyonları da mevcuttur; bu nedenle obstrüktif azospermisi olan infertil erkek hastaların KF açısından da değerlendirilmesi önerilmektedir^{14,35}.

KF tanılı kadın hastalarda infertilite normal sağlıklı kadınlara göre daha azdır. KF tanılı kadın hastaların %35'inde infertilite ve subfertilite görülmektedir. Malnütrisyon ve *CFTR* mutasyonuna sekonder yapışkan servikal mukus oluşumu fertilitenin azalmasındaki primer neden olarak gösterilmektedir. Buna rağmen KF tanılı kadın hastalar gebe kalabilir. Ek olarak kronik hastalık nedeniyle bazı KF'li kadınlarda menstrüel düzensizlikler de görülebilmektedir³⁷.

2.1.5.4. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

KF tanılı hastaların %10-15'inde KF ilişkili kemik hastalığı görülmektedir. Bu oran hastalığın ileriki süreçlerinde %50'ye kadar çıkabilmektedir. Malabsorbsiyon, yetersiz D vitamini ve

kalsiyum alımı, kronik inflamasyon süreci ve uzun süreli steroid kullanımı kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalmaya yol açarak osteoporoz, patolojik kırıklar ve skolyoz gibi komplikasyonların gelişimine zemin hazırlamaktadır³⁸.

2.1.6. Tedavi ve Takip

KF multiorgan tutulumu ile seyreden bir hastalıktır ve hastaların izlem ve tedavileri multidisipliner yaklaşım ile KF merkezlerinde yapılmalıdır. Tedavinin amacı KF'ye bağlı organ hasarının ilerlemesini önlemek veya yavaşlatmaktır. KF'nin tedavisi, hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre özelleştirilmektedir³⁸.

KF'li hastalarda akciğer enfeksiyonları ve mukus birikimi yaygındır. Rutin tedavide mukus birikiminin engellenmesi ve akut pulmoner alevlenme gelişiminin engellenmesi esas alınmaktadır. Bu doğrultuda dornaz alfa ve hipertonic salin gibi mukolitik ajanlar ve göğüs fizyoterapisi gibi mukus mobilizasyonunu esas alan hava yolu temizleme teknikleri kullanılır. Bunlara ek olarak hava yolu aşırı duyarlılığını azaltmak ve ventilasyonu iyileştirmek için tedaviye bronkodilatör ilaçlar eklenebilir. Kolonize olan hastalarda özellikle *P. aeruginosa* kolonizasyonunu hedef alan tobramisın, kolistin gibi inhale antibiyotikler ve *S. aureus* ve *H. influenzae* için oral antibiyotikler rutin tedaviye eklenmektedir. Düşük dozda azitromisin veya ibuprofen gibi anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) inflamasyonu azaltmak ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak için kullanılabilir ancak NSAİİ yan etkileri nedeni ile çok fazla tercih edilmemektedir.^{14,22,38,39}

Ivakaftor ve elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor kombinasyonu gibi CFTR modülatörleri, CFTR protein fonksiyonunu onarmak, pulmoner alevlenmeleri azaltmak ve akciğer fonksiyonunu ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla tasarlanmıştır. Son yıllarda genetiği modülatör tedavisi ile uyumlu hastalarda modülatör tedaviler kullanılmaya başlanmıştır^{22,39}.

İleri evre KF akciğer hastalığında oksijen tedavisi, evde mekanik ventilasyon kullanılır. Son evre hastalarda tedavi seçeneği olarak akciğer nakli düşünülebilir; ancak KF'nin sistemik belirtileri için küratif değildir²².

Pankreas yetmezliği nedeniyle oluşan sindirim problemleri rutin tedavinin diğer bir önemli kısmını oluşturmaktadır. Hastalara oral pankreatik enzim replasmanı (PERT) başlanır ve özellikle yağda çözünen vitaminlerin eksikliği görülmesi nedeni laboratuvar tetkikleri doğrultusunda hastanın ihtiyacına göre A, D, E ve K vitamini replasmanları başlanabilir. Beslenme yetersizliği ve büyüme gelişme geriliğinin önlenmesi amacıyla diyetisyen

kontrolünde hastalara yüksek kalorili diyet düzenlenmesi yapılmaktadır. Şiddetli durumlarda enteral veya parenteral beslenmeye geçiş düşünülebilir. KFİD gelişen hastalarda insülin tedavisi başlanır^{22,38,39}.

Tuz kaybının fazla olduğu ve elektrolit imbalansının geliştiği hastalarda tedaviye oral rehidrasyon ve tuz takviyeleri eklenebilmektedir^{22,39}.

Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığında safra akışını düzenlemek için ursodeoksikolik asit gibi safra asidi türevleri kullanılabilir. Karaciğer sirozu gelişmiş hastalarda bazı durumlarda karaciğer transplantasyonu düşünülebilir²².

Kemik yoğunluğu azalmış hastalarda osteoporoz gelişim riskini azaltmak için D vitamini ve kalsiyum takviyeleri başlanır²².

Ek olarak enfeksiyonların önlenmesi için pnömokok aşısı ve yıllık grip aşısı önerilir. Aynı zamanda, KF'li bireyler ve ailelerine hijyen kurallarına özellikle dikkat etmeleri önerilir²². Akciğer kapasitesini arttırabilmek adına kliniği uygun olan hastalara göğüs fizyoterapilerinin yanı sıra düzenli fiziksel aktivite önerilmektedir³⁹. Hastalığın kronik bir süreç olması nedeni ile hastaların ve aile bireylerinin hem hastalık sürecini daha sağlıklı yönetebilmeleri hem de yaşam kalitelerinin arttırılabilmeleri için psikolojik destek almaları da önerilmektedir^{1,22}.

KF tanılı hastalara komplikasyon gelişiminin önüne geçilmesi amacıyla rutin ve yıllık kontroller planlanmaktadır. Rutin kontrollerin sıklığı hastaların yaşlarına göre değişim göstermektedir. Rutin kontrollerde hastaların aktif yakınma ve sistem bulguları sorgulanır, vital bulgularına bakılarak ayrıntılı sistem muayeneleri yapılır ve büyüme gelişmede yaşa göre uygunluk değerlendirilir. Kullanılan ilaçlar ve dozları yeniden sorgulanır. Hastalardan spirometri ile solunum fonksiyon testi (SFT) ve balgam kültürü (balgam çıkaramayan hastalardan faringeal sürüntü alınır) istenir²².

Yıllık kontrollerde ise rutin kontrollere ek olarak tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri, vitamin düzeyleri, pıhtılaşma testleri, akciğer grafisi, batın ultrasonografi ve pankreas yetersizliği olmayan hastalardan fekal elastaz ölçümü istenir. Ek olarak 8 yaşından büyük ve risk grubunda yer alan ve 18 yaş üzeri tüm KF hastalarda kemik dansitometri (DEXA) ve 10 yaşından büyük hastalarda OGTT istenmelidir²².

2.2. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet (KFİD)

Kistik fibrozis, *CFTR* gen mutasyonuna sekonder çoklu organ tutulumu ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Ön planda akciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu ile seyretmekle birlikte pankreas da bu hastalıktan önemli ölçüde etkilenmektedir. Hastaların %85-90'ında pankreas yetmezliği görülür ve bu pankreatik yetmezlik zemininde KFİD gelişmektedir. KFİD, KF tanılı hastalarda görülen en önemli komplikasyonlardan biridir ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir⁵.

2.2.1. Tanım

KFİD, KF tanılı bireylerde pankreasın hem ekzokrin hem de endokrin fonksiyonlarının bozulması sonucu gelişen özel bir diyabet türüdür. T1DM ve T2DM'den farklı olarak, patofizyolojide insülin eksikliği ve insülin direnci birlikte rol oynar^{5,33,34}.

KFİD, akciğer fonksiyonlarının bozulması ve mortalitede artış ile ilişkilidir. Diyabet tanısı konulmadan yıllar önce akciğer fonksiyonlarında progresif bir azalma ve beslenme durumunda kötüleşme gözlenir. Erken dönemde optimal glisemik kontrolün sağlanması, vücut kütlelerinde ve solunumsal parametrelerde düzelme, pulmoner alevlenme sıklığında azalma ve uzun dönem sağkalımda iyileşme ile sonuçlanır^{5,33,34}.

2.2.2. Epidemiyoloji

KFİD; KF tanılı hastalarda oldukça yaygın görülen bir komplikasyondur ve insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir; KF'li çocukların yaklaşık %2'sinde, adolesanların %19'unda ve yetişkinlerin %40-50'sinde görülmektedir^{5,40,41}.

Özellikle F508del mutasyonu gibi şiddetli kliniğe neden olan *CFTR* mutasyonlarına sahip hastaların yaklaşık %80'i 40 yaş sonrasında KFİD geliştirmekte olup, bu durum kadınlarda daha yüksek prevalans göstermektedir^{5,41,42}. Bunlara ek olarak ekzokrin pankreas yetersizliği varlığı, diyabete yatkınlık yapan modifiye edici gen polimorfizmleri, ailede T2DM öyküsü varlığı, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı varlığı ve sistemik kortikosteroid kullanımı da KFİD gelişimi açısından risk oluşturmaktadır^{5,10,42,43}.

KFİD genellikle puberte sonrasında görülmesine rağmen, erken dönem glukoz tolerans bozuklukları KF'li hastalarda bebeklik ve çocukluk dönemlerinde de saptanabilir. 2016 yılında yapılan bir çalışmada 3 ay ile 5 yaş arası KF'li hastaların %39'unda anormal glukoz toleransı (AGT) saptanmıştır⁴⁴. 2010 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise 6-9 yaş arasındaki KF'li

hastaların %41'inde AGT saptanmıştır⁴⁵. Her iki çalışmada da AGT'ye sahip hastaların erken KFİD gelişimi açısından yüksek risk taşıdığı, ayrıca NGT olan hastaların da insülin düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu belirtilmiştir^{44,45}.

2.2.3. Patofizyoloji

KFİD patofizyolojisi henüz tam aydınlatılmamış olmakla beraber en çok üzerinde durulan iki mekanizma pankreatik yetmezlik zemininde gelişen insülin salgı mekanizmasının bozulması ve kronik inflamasyon zemininde gelişen insülin direncidir.

CFTR geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda *CFTR* proteininin işlevi bozulmakta ve bu da pankreas hücrelerinde bulunan Cl^- kanallarında işlev kaybı ile sonuçlanmaktadır. Cl^- kanallarındaki iyon taşınımının bozulması ile diğer organ tutulumlarında olduğu gibi pankreasta da koyu, yapışkan mukus oluşumu ve buna sekonder mukus tıkaçları görülmektedir. Oluşan mukus tıkaçları sırası ile ekzokrin ve endokrin pankreas fonksiyonlarının bozulmasına ve pankreatik yetmezliğin gelişmesine sebep olmaktadır^{5,41,42}.

Ekzokrin pankreas hücrelerinde (asinar hücrelerde) sindirim enzimlerinin üretimi hastalığın başlangıç aşamalarında normal seviyededir ancak mukus tıkaçlarının sebep olduğu obstrüksiyon bu enzimlerin sindirim sistemine salınamamasına ve pankreasta birikmesine neden olur. İlerleyen aşamalarda obstrüksiyona sekonder inflamasyon ve pankreatik dokuda fibrozis gelişir^{5,10,41-43,46}.

Endokrin pankreas ise adacık hücrelerinden oluşur ve adacık hücrelerinde insülin üretiminden sorumlu olan hücreler β -hücreleridir. Ekzokrin pankreastaki fibrotik dokunun zamanla artması ile insülin sekresyonunu düzenleyen β -hücrelerinde de fonksiyon bozukluğu gelişir ve bu da insülinin etkin bir şekilde salgılanamamasına neden olur^{5,10,41-43,46}.

KF'li bireylerde *CFTR* mutasyonlarına sekonder insülin direnci de görülmektedir. Mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olup kronik inflamasyon zemininde, inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile geliştiği belirtilmektedir. Kronik enfeksiyon sürecinin yanında sık enfeksiyon geçirme ve uzun süreli kortikosteroid kullanımı gibi faktörler de insülin direnci gelişimini tetiklemektedir^{5,10,41,43}.

2.2.4. Klinik Bulgular

KFİD, KF tanılı hastalarda görülen özel bir diyabet türüdür. Hem T1DM hem de T2DM ile ortak özellikleri bulunur. Temel olarak T1DM’de görülen insülin eksikliği ve T2DM’de görülen insülin direncinin birlikteliği ile karşımıza çıkmaktadır. KFİD’in klinik özellikleri ve diğer diyabet türleri ile olan farklılıkları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 2)^{5,10,43}.

Tablo 2: KFİD, T1DM ve T2DM farklılıkları

Özellik	KFİD	T1DM	T2DM
Başlangıç Yaşı	Adolesan ve genç erişkin	Çocukluk ve adolesan	Erişkin
Patofizyoloji	Ekzokrin pankreas hasarına bağlı β -hücre hasarı	Otoimmüniteye bağlı β -hücre hasarı	İnsülin direnci
İnsülin Salgısı	Kısmi eksiklik	Tam eksiklik	Normal veya yüksek Uzun vadede rölatif eksiklik
İnsülin Direnci	Kısmi	Yok	Var
Başlangıç	Yavaş ve sinsi	Akut	Yavaş ve sinsi
Obezite	Yok	Yok	Var
Tedavi	İnsülin	İnsülin	Diyet, OAD, insülin

2.2.5. Tarama ve Tanı

KFİD, başlangıcının sinsi ve yavaş olması ve aşikar semptom vermemesi nedeniyle belli aralıklarla tarama yapılması gereken bir durumdur. Bu nedenle KF tanılı hastalara 10 yaş ve sonrasında OGTT ile yıllık tarama yapılması önerilmektedir^{5,47}. Ek olarak akut enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış durumlarında açlık ve tokluk glukoz kontrol edilerek ve gece boyunca enteral beslenenlerde beslenme sırası veya sonu kan glukozu bakılarak da KFİD açısından tarama yapılması önerilmektedir⁴⁸.

2.2.5.1. OGTT

KFİD tanısında altın standart tanı yöntemi OGTT’dir^{5,47}. KF tanılı hastalarda OGTT'nin uygulanması ve yorumlanması genel popülasyona göre bazı farklılık göstermektedir.

2.2.5.1.1. OGTT Protokolü

En az 8 saat açlık sonrası açlık plazma glukozu için kan alındıktan sonra 1,75 g/kg olacak şekilde (maksimum 75 g) glukoz çözeltisi 10 dakika içinde içirilerek glukoz yüklemesi yapılır. Yükleme sonrasında yarım saat aralıklarla venöz kan örnekleri alınarak plazma glukoz düzeyleri ölçülür^{5,47}. Kılavuzlar KFİD tanısı için 2 saatlik OGTT önermekle beraber son yıllarda yapılan çalışmalarda 3 saate uzatılmış OGTT hipoglisemileri de yakalaması açısından tercih edilmektedir⁶.

2.2.5.1.2. OGTT Sonuçlarının Değerlendirilmesi

KFİD tanısı için CFF ve Amerikan Diyabet Birliğinin (ADA) tanı kriterleri kullanılmaktadır. Tablo 3'te KFİD tanı kriterleri belirtilmiştir^{5,43,47}. Herhangi bir kriterin varlığı KFİD tanısı koymak için yeterlidir.

Tablo 3: KFİD tanı kriterleri

1. Açlık glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dL
2. OGTT'de 2.saat bakılan glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL
3. HbA1c \geq %6,5
4. Akut hastalık varlığında 48 saat sonrasında açlık glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dL veya tokluk (2.saat) glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL
5. Enteral beslenenlerde beslenme ortasında veya sonunda iki ayrı günde glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL

OGTT sonuçlarını değerlendirme ve sınıflandırma kriterleri Tablo 4'te gösterilmiştir^{10,47}.

Tablo 4: OGTT sonuçlarına göre klinik değerlendirme

	0.dk	120.dk	Açıklama
Normal Glukoz Toleransı (NGT)	<126 mg/dL	<140 mg/dL	
Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG)	100-125 mg/dL	<140 mg/dL	
Indeterminate (INDET)	<126 mg/dL	<140 mg/dL	1.saat ≥ 200 m/dL
Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)	<126 mg/dL	140-200 mg/dL	
KFİD AH (-)	<126 mg/dL	≥ 200 m/dL	
KFİD AH (+)	≥ 126 m/dL		

*AH: Açlık Hiperglisemisi

Bozulmuş açlık glukozu (IFG) hepatik insülin direncinde artış ve bazal insülin sekresyonundaki azalmanın göstergesidir. Genellikle asemptomatiktir. Diyabet gelişimi için risk faktörüdür, ancak glukoz intoleransı olan diğer bireylere göre biraz daha düşük risk taşır⁴⁹. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ise daha çok periferik (özellikle kas dokusunda) insülin direnci artışı ve postprandiyal insülin sekresyonundaki bozukluk önemli rol oynar⁴⁹.

2.2.5.2. MMTT

MMTT karbonhidrat, protein ve yağ karışımından oluşan standart bir sıvının tüketilmesi sonrası glukoz ve insülin yanıtlarının ölçülmesi ile yapılan bir testtir. Beta hücre rezervini ve fonksiyonunu ölçmek ve diyabet tanısı koymak amacıyla yapılmaktadır. Protokol olarak OGTT ile benzerlik göstermektedir ancak yükleme sıvısı olarak besin içeriği daha kompleks bir sıvı kullanılması nedeni ile daha fizyolojik bir test olarak değerlendirilmektedir. KF hastalarında erken dönemde insülin sekresyonunun ve glukoz metabolizmasının bozulmasını saptamada OGTT'ye kıyasla daha fizyolojik koşullar sağlar⁹.

2.2.5.2.1. MMTT Protokolü

En az 8 saat açlık sonrası açlık plazma glukozu için kan alındıktan sonra karbonhidrat, protein ve yağdan oluşan (yaklaşık %50 karbonhidrat, %15 protein, %35 yağ) standart bir besin karışımından (Boost®, Ensure® vb.) 6 ml/kg (maksimum 360 ml) olacak şekilde 10 dakika içinde içirilerek yükleme yapılır. Yükleme sonrasında yarım saat aralıklarla venöz kan örnekleri alınarak plazma glukoz düzeyleri ölçülür. Glukoz ile birlikte insülin ölçümü de yapılır⁵⁰⁻⁵².

MMTT sonuçları aynen OGTT'deki gibi sınıflandırılır (Tablo 4).

2.2.6. KFİD Tedavi ve Takip

KFİD tedavisi, hiperglisemiyi kontrol altına almayı, beslenme durumunu iyileştirmeyi, komplikasyonları önlemeyi ve genel KF yönetimiyle uyumlu bir şekilde hastanın yaşam kalitesini artırmayı hedefler.

KFİD'in tedavisinde insülin, altın standarttır. Diğer diyabet türlerinden farklı olarak oral antidiyabetik ilaçlar genellikle etkili değildir. Bazal insülin tedavisi (uzun etkili insülin), prandiyal insülin tedavisi (hızlı etkili insülin) veya kombinasyon tedavisi (uzun ve hızlı etkili insülin birlikte) verilebilir; hastanın kliniği ve glukoz profili doğrultusunda uygun olan tedavi başlanır. İnsülin dozları, bireysel karbonhidrat tüketimine ve hastanın günlük aktivite düzeyine göre ayarlanır^{10,53,54}.

Hastaların beslenme profili de tedavinin bir parçasını oluşturmaktadır; diyetisyen eşliğinde hastanın beslenme desteği de düzenlenir. Yüksek kalorili diyet önerilmekle birlikte yeterli karbonhidrat alımının sağlanmasına da dikkat edilmelidir^{10,53,54}.

KFİD'in düzenli takibi, diyabet komplikasyonlarının önlenmesi ve KF'nin klinik yönetimiyle entegrasyon açısından kritik öneme sahiptir. KFİD tanılı hastalarda düzenli kan şekeri takibi glukoz düzeyini kontrol altında tutulabilmesi açısından önemli bir yere sahiptir; parmak ucu kan şekeri (PUKŞ) ölçümü veya sürekli glukoz izlem sistemleri (SGİS) ile şeker takibi yapılabilmektedir⁵³.

Hastalarda açlık kan şekeri düzeyinin <100 mg/dL, postprandiyal kan şekeri düzeyinin <140 mg/dL olması ve rutin takiplerde HbA1c'nin <7.0% olması hedeflenmektedir⁵⁴.

Hastaların kilo alımı ve vücut kitle indeksi (VKİ) düzenli olarak izlenmelidir. Kilo kaybı veya malnütrisyon bulguları, insülin dozlarının ve beslenme planlarının yeniden gözden geçirilmesini gerektirir.

Akciğer enfeksiyonları, KFİD'te glisemik kontrolü zorlaştırabilir. Bu nedenle antibiyotik tedavisi ve solunum fizyoterapisi gibi KF'ye özgü yaklaşımlar önemlidir. Diğer bir yandan da KFİD, akciğer fonksiyonlarının daha hızlı bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle, spirometri gibi KF'ye özgü değerlendirmeler sık yapılmalıdır^{41,53}.

KFİD'te diğer diyabet türlerinde görülen komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle hastaların düzenli olarak retinopati, nefropati ve nöropati gelişimi açısından tarama yapılması önerilmektedir^{41,53}.

2.3. Kistik Fibrozis'te Hipoglisemi

2.3.1. Epidemiyoloji

Son yıllarda, KF tanılı hastalarda hem OGTT sırasında hem de günlük yaşamda spontan veya reaktif hipoglisemi tespit edilmiştir. Hipoglisemi tanımına ve OGTT süresine bağlı olarak, değişken bir sıklıkla %7 ile %69 arasında görülmektedir. KF tanılı hastalarda 2 saatlik OGTT sırasında hipoglisemi prevalansı %7-15'tir. 3 saate uzatılmış OGTT esnasında prevalans daha yüksektir ve %45-65'e kadar çıkabilir. Bu, testin daha uzun süreli olması nedeniyle insülinin gecikmiş etkilerinin ortaya çıkmasıyla ilişkilidir^{6,55-58}.

2.3.2. Patofizyoloji

KF'de hipogliseminin altında yatan kesin mekanizma hala bilinmemektedir. Son dönem çalışmalar gecikmiş ve uzamış insülin salgısının ve beraberinde bozulmuş kontrregülatör hormon yanıtının reaktif hipogliseminin nedenleri olduğunu desteklemektedir^{6,56,59,60}. Bu hipoteze göre KF'de uzun dönemde insülin üretimi genel olarak azalmıştır. Ancak salınımdaki bozukluğa bağlı olarak ilk faz insülin salınımı gecikmiş ve uzamıştır, bu da postprandiyal erken dönemde hiperglisemiye yol açarken, sonrasında hipoglisemiye neden olmaktadır^{56,57}. Ayrıca pankreasın α hücrelerinin glukagon salınımındaki bozukluklar, hipoglisemiye önleyici mekanizmaların yetersiz kalmasına neden olabilmektedir. Glukagon eksikliği, glukoneogenezi ve glikojenolizi bozarak hipoglisemi riskini artırır^{6,56,57,60,61}. Ayrıca bozulmuş inkretin sistemi de insülin ve glukagon salınımını etkilemektedir^{57,60}. KF tanılı hastalarda hipoglisemiye sebep olduğu düşünülen bir diğer mekanizma da *CFTR* mutasyonlarının hem β ve hem de α hücreleri üzerine direk etkisidir.

KF'de insülin duyarlılığı akut enfeksiyon dönemleri dışında belirgin şekilde değişkenlik gösterebilir. Kimi hastalarda periferik insülin direnci mevcutken, diğerlerinde artmış insülin duyarlılığı hipoglisemiye yatkınlığı artırabilir⁵⁷.

KF'li bireylerde yetersiz kalori alımı, malabsorbsiyon, vitamin eksiklikleri (daha çok A, D, E, K) ve protein kaybı da hipoglisemiye tetikleyebilir. Malnütrisyon nedeniyle glikojen depolarında azalma, hipoglisemiye yatkınlığı arttırmaktadır. Özellikle egzersiz esnasında artan enerji ihtiyacını karşılamak için glukozun hızla tüketilmesi hipoglisemi ile sonuçlanabilir⁵⁷. Ancak bu sebepler daha çok açlık hipoglisemisine sebep olmaktadır.

KF'li hastalarda KFİD geliştikten sonra insülin tedavisine ikincil hipoglisemi de görülebilir. İnsülinin yanlış dozda fazla uygulanması, uygun dozda insülin yapılmasına rağmen öğün atlanması veya planlanandan eksik karbonhidrat alınması hipoglisemi gelişmesinin nedenleri olarak gösterilebilir⁵⁷.

2.3.3. Tanı ve Klinik Bulgular

Hipoglisemi tanım olarak plazma glukoz seviyesinde düşme (glukoz <70 mg/dL) ile seyreden yaşamı tehdit edici bir durumdur. KF tanılı hastalarda KFİD varlığından bağımsız olarak hipoglisemi sık görülmektedir. International Hypoglycemia Study Group (IHSG) kılavuzuna göre hipoglisemi sınıflandırması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir^{57,62} (Tablo 5).

Tablo 5: Hipoglisemi sınıflandırması^{57,62}

	Tanım
Seviye 1 Hipoglisemi	Glukoz 54-70 mg/dl
Seviye 2 Hipoglisemi	Glukoz \leq 54 mg/dl
Seviye 3 Hipoglisemi	Mental ve/veya fiziksel durumu etkileyen, dışardan yardım gerektiren hipoglisemi

Hastalar hipoglisemi esnasında asemptomatik veya semptomatik olabilmektedir. Semptomatik hastalarda erken dönemde terleme, çarpıntı, titreme gibi adrenerjik belirtiler; açlık hissi ve konsantrasyon bozukluğu gibi bulgular görülebilmektedir. Müdahale edilmediği takdirde hipoglisemi şiddetlenebilir ve hastalarda nöbet, bilinç kaybı gibi nörolojik bulgular görülebilir ve bu durum nörolojik sekeller ile sonuçlanabilir⁵⁷.

2.3.4. Tedavi ve Takip

KF ilişkili hipoglisemi, patogeneziindeki çoklu mekanizmalar nedeniyle bireysel bir tedavi planı gerektirir. Tedavi yaklaşımları, hipogliseminin etyolojisini anlamaya ve hastanın ihtiyaçlarına göre özelleştirilmeye dayanır. Hipoglisemi tedavisinin temelinde hipoglisemi gelişimini önleme yer almaktadır.

Hipoglisemi gelişiminin önlenmesi iki kısımdan oluşmaktadır; kişiselleştirilmiş beslenme programları ve kan glukoz seviyesinin yakın takibi. Beslenme stratejileri, KF hastalarında glukoz dalgalanmalarını azaltmaya ve hipoglisemi riskini minimize etmeye odaklanır. Gün içinde düzenli karbonhidrat alımı (karbonhidrat sayımı) ve protein ve yağ içeren dengeli ara öğünlerle hipoglisemi riskini azaltmak hedeflenir. Ayrıca gece hipoglisemilerinin önüne geçebilmek için yatmadan önce yine yağ ve protein ile dengelenmiş bir atıştırmalık tüketilmesi önerilir^{56,57}.

Glukoz seviyesinin yakın takibi için sürekli glukoz izlem sistemleri (SGİS) veya alarm sistemleri önerilmektedir. Bu sayede hipoglisemi önceden tespit edilerek proaktif müdahaleye olanak tanınmış olur. Beslenme ve insülin ayarlamalarını optimize etmeye yardımcı olur. Ek olarak da gece hipoglisemilerinde alarm sistemleriyle hastayı uyararak güvenliği artırır^{56,57}. SGİS ile ilgili ayrıntılı bilgi bölüm 2.4'te tartışılmıştır.

Akut hipoglisemi tedavisi, hipogliseminin şiddetine göre değişmektedir. ADA kriterlerine göre hafif hipoglisemilerde, hastanın bilinç durumu iyiye 15-20 gram hızlı emilen karbonhidrat (örneğin, meyve suyu veya şeker) verilir ve 15 dakika sonra glukoz seviyesi tekrar kontrol edilir. Kan glukoz seviyesi 70 mg/dl üzerine çıkana kadar bu tedavi tekrarlanır ve kan şekeri normale geldiğinde yeniden hipoglisemiye girmeyi önlemek için bir öğün ya da atıştırmalık yedirilir. Şiddetli hipoglisemi durumlarında, bilinç kaybı mevcutsa intravenöz yoldan 1-2 ml/kg % 10 glukoz (dekstroz) veya glukagon enjeksiyonu uygulanabilir^{56,57}.

Hipoglisemi tedavisinin temel taşlarından biri de hastanın ve aile bireylerinin eğitimidir. Hipoglisemi belirtilerinin (terleme, titreme, bulanık görme, bilinç bulanıklığı vb.) erken tanınması, glukoz seviyelerinin düzenli takibi ve kaydedilmesi ve fiziksel aktivite, hastalık veya stres gibi faktörlerin glukoz seviyeleri üzerindeki etkisi konusunda ayrıntılı bilgi verilmelidir.

Sonuç olarak hipoglisemi, hem KF'nin altta yatan metabolik dengesizliklerden hem de KFİD'in kendine özgü patofizyolojisinden kaynaklanan multifaktöriyel bir durumdur. Düzenli glukoz takibi, kişiselleştirilmiş insülin tedavisi, dengeli beslenme planları ve hasta/aile eğitimi hipoglisemi riskinin azaltılmasında büyük önem taşır. Ayrıca, KFİD'in tedavi yaklaşımlarının bu komplikasyonu önlemeye odaklanması gereklidir.

2.4. Kistik Fibrozis ve Sürekli Glukoz İzlem Sistemleri (SGİS)

SGİS, deri üzerine yerleştirilen ve cilt altına uzanan küçük bir elektrot aracılığıyla interstisyel sıvıdaki glukoz düzeylerini sürekli olarak ölçen sistemlerdir. Glukoz ölçüm sensörleri belirli aralıklarla (genellikle her birkaç dakikada bir) glukoz konsantrasyonunu kaydeder ve bu veriler, bir alıcı cihaz veya mobil uygulama üzerinden gerçek zamanlı olarak takip edilir. SGİS, hastaların glukoz düzeylerindeki dalgalanmaları anlık olarak izlemelerine olanak tanır^{47,63}.

SGİS, KFİD tanılı hastalarda da T1DM'li hastalar gibi yüksek glukoz seviyelerinin yanı sıra düşük karbonhidrat alımları veya insülin dozunun yanlış ayarlanması sonucu görülebilen hipoglisemileri erken tespit ederek hastaların önlem almalarını sağlar⁵⁴. Özetle SGİS, KFİD tanılı hastalarda yakın takip olanağı sağlayarak glukoz eğrisini analiz edip insülin tedavisini optimize etmeye yardımcı olan ve hipoglisemi/hiperglisemi risklerinin azalmasını sağlayan önemli bir araçtır¹⁰. Hastalığın kontrol altında tutulmasına yardımcı olur⁶³. Bunların yanı sıra hastalar için daha az invaziv bir glukoz izleme yöntemi sağladığı için sık sık parmak ucu kan şekeri ölçümlerinin de önüne geçmiştir olur.

SGİS cihazları bazen doğrudan kan şekerinden daha az hassas olabilir. Bu, özellikle hipoglisemide doğruluk sorunlarına yol açabilir. Cihazlar kalibrasyon gerektirebilir ve bu işlem bazen kullanıcılar için karmaşık olabilir. Ayrıca SGİS cihazlarının yerleştirildiği bölgelerde cilt reaksiyonları görülebilir. Yüksek sıcaklık, terleme veya parasetamol kullanımı gibi durumlar cihazın verimliliğini etkileyebilir.

Son dönemlerde T1DM geliştirme riski yüksek olan gruplarda disglisemi ve glukoz bozukluklarını erken tanımda SGİS kullanımına dair yayınlar artmaktadır ve son kılavuzlarda bu grup hastalarda tarama amaçlı SGİS kullanılabileceği önerilmektedir. Ancak SGİS ile ilgili yapılan çalışmalar hala yetersiz olup SGİS'in diyabet tanı kriterleri henüz belirlenmemiştir, bu konuda çalışmalar devam etmektedir^{47,61,63,64}.



3. MATERYAL METOD

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin ve Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniklerinden Aralık 2023 – Aralık 2024 tarihleri arasında KF tanısıyla düzenli takip edilen 10-18 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi. Bilinen KFİD tanısı olanlar, son 1 ay içinde hastane yatışı veya steroid kullanımı olanlar ve son 1 yıl içerisinde OGTT yapılan hastalar dahil edilmedi.

Hastalar Çocuk Endokrin ve Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniklerinin kayıtlanmış hasta dosyaları ve hastane sistemi üzerinden taranarak seçilmiş olup belirtilen randevu tarihlerinde ebeveynleri eşliğinde çocuk endokrin polikliniğe çağırıldı. Hastaların desimal yaşları, tanı anındaki yaşları, genetik sonuçları, PERT kullanımları, modülatör tedavileri ve son muayenedeki boy, kilo, VKİ, HbA1c, FEV1 ve puberte evreleri kaydedildi. OGTT ve MMTT ile ilgili hazırlık süreci, çalışma protokolü ve sürekli glukoz izlem sistemi (SGİS) ile ilgili ailelere bilgi verildi. Kendilerinden ve/veya ebeveynlerinden onam alınan hastalar dahil edildi.

3.1. Protokol

Hastalar OGTT'den bir gün önce poliklinik kontrolüne çağırılarak hastalara ve ebeveynlerine cihazın kullanımı ve çalışma prensibi hakkında ayrıntılı bilgi verilerek çift kör SGİS (DexcomG6®) sol kol lateral yüzeyine yerleştirildi ve sürekli glukoz izlemine başlandı. SGİS 10 gün boyunca her 5 dakikada bir hastaların glukoz düzeylerini ölçerek kayıt altına aldı.

Ertesi gün 8 saat açlık süresi sonrası hastalara OGTT yapıldı. Bazalden (0.dk) ve glukoz yüklemesi (1.75 gr/kg, max 75gr) yapıldıktan sonraki 30, 60, 90, 120, 150 ve 180. dakikalarda plazma glukoz ve insülin düzeyleri için kan alındı. Venöz kan ölçümleri ile eş zamanlı olarak parmak ucu kan şekerlerine (PUKŞ) bakıldı.

Testin ardından hastaların evde glukoz izlemine çift kör olarak devam edildi. 10 günlük süreç içerisinde hastaların rutin beslenme tarzına ve rutin tedavilerine herhangi bir müdahalede bulunulmadı.

10.gün sabahında, glukoz sensör ölçümleri devam ederken, 8 saatlik açlık süresi sonrası hastaneye gelen hastalara MMTT yapıldı. Fortimel Energy® Çilek Aromalı Beslenme Solüsyonu (1.5 kcal/ml, %49 karbonhidrat, %35 yağ, %16 protein) 6 ml/kg (max 360ml) içirildi. Solüsyon öncesi bazalden (0.dk) ve sonrasındaki 30, 60, 90, 120, 150 ve 180. dakikalarda plazma glukoz ve insülin düzeyleri için kan alındı.

MMTT bitiminde 10 günlük takip sürecini tamamlayan hastalardan SGİS çıkarılarak sensör tarafından kaydedilmiş olan glukoz düzeyleri dokümanete edildi.

3.2. OGTT ve MMTT Sınıflandırma

KF'li hastalar OGTT ve MMTT sonuçlarına göre önce bölüm 2.2.5.1.2'teki OGTT değerlendirilmesi kısmındaki gibi sınıflandırıldı (Tablo 4). Sonrasında hipoglisemi varlığı açısından analizlerde kullanılmak üzere hastalar Tablo 6'daki gibi gruplandırıldı.

Tablo 6: Analizlerde kullanılan gruplar

Grup No	Grup Adı	Açıklama
0	Normal Glukoz Toleransı	
1	İzole hipoglisemi	İndet veya IGT olmadan OGTT'deki herhangi bir ölçümde glukoz düzeyi <70mg/dL
2	Hipoglisemi+AGT	İndet veya IGT varlığı ve beraberinde OGTT'deki herhangi bir ölçümde glukoz düzeyi <70mg/dL
3	AGT	OGTT'de İndet veya IGT varlığı
4	KFİD	

Ayrıca glukoz değeri <70 mg/dL olan hipoglisemiler, hipogliseminin şiddetine göre seviye 1 ve seviye 2 olarak gruplandırıldı (Tablo 5).

3.3. SGİS Verilerinin Değerlendirilmesi

10 gün boyunca hastalar SGİS ile takip edildi; ancak başlangıç aşamasında sensörden doğru ölçümler elde edilemeyebileceği için 1.gün verileri analize dahil edilmedi. 2.gün OGTT ve 10.gün MMTT yapılan günlerde sensör verilerinin günlük datayı etkileyebileceği düşünülerek bu günlere ait veriler de analize dahil edilmedi. Doğru verileri elde edebilmek adına 3.gün 00.00 ile 9.gün 23.59 saatleri arasındaki sensör verileri analiz edildi.

7 günlük veriden >%70'in üzerinde datası olan hastaların verileri analizlere dahil edildi. Toplam 10080 dk üzerinden 54 mg/dL altında, 55-70 mg/dL, 70-180mg/dL ve 180mg/dL üzeri geçirilen zaman hesaplanarak yüzde hesabı yapıldı. Toplam sürenin \geq %3,5 anlamlı hiperglisemi olarak kabul edildi. Hipoglisemi verileri kendi içinde analiz edildi. <70mg/dL hipoglisemi olarak kabul edilmiş olup 70-54 mg/dL seviye 1, \leq 54mg/dL seviye 2 hipoglisemi

olarak kabul edildi. Ek olarak arka arkaya en az 3 ölçüm (en az 15 dk) $<70\text{mg/dL}$ ise hipoglisemi atağı olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistik

Çalışma sonuçlarının analiz edilmesinde GraphPad Prism 10 paket programı ve Microsoft Excel 2019 programları kullanıldı. Deskriptif istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma sonuçları elde edildi. Bağımsız gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında normal dağılım sağlandığında independent paired t testi, normal dağılım sağlanmadığı durumlarda Wilcoxon testi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Kriterlere uyan ve çalışmaya dahil edilen 27 hastadan randevusuna gelen ve onam alınan 25 hasta dahil edildi. Hastaların 7'siz kız (%28), 18'i erkekti (%72).

Hastalar 10-18 yaş aralığında seçilmiş olup çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $13,32 \pm 2,18$ yıldır.

Hastaların ağırlık ortalaması $-0,80 \pm 1,09$ SDS, boy ortalamaları $-0,62 \pm 1,33$ SDS ve VKİ ortalamaları $-0,61 \pm 0,98$ SDS'dir.

Hastaların puberteleri değerlendirildiğinde %84'ü (n=21) pubertal, %16'sı (n=4) prepubertal dönemdedir.

Çalışma grubundaki hastaların 12'sinde (%48) F508del mutasyonu mevcut olup bu hastaların %50'sinde (n=6) homozigot mutasyon mevcuttur. F508del mutasyonuna sahip (heterozigot/homozigot) hastaların %66'sı (n=8) CFTR gen tedavisi (modülatör tedavi) almaktadır.

Hastaların tümünün HbA1c değeri $\leq 6,5$ olup HbA1c değerlerinin ortalaması %5,5'tur. Hastaların hiçbirinin KFİD tanısı bulunmamakta ve insülin tedavisi almamaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar klinik olarak değerlendirildiğinde hastaların %64'ünde (n=16) pankreatik yetmezlik mevcut olup pankreatik enzim replasman tedavisi almaktadır.

KF tanılı hastalarda spirometri sonuçlarının değerlendirilmesi FEV1'e göre 4 grupta yapılmaktadır: < 40 kötü, %40-69 orta ve %70-89 hafif ve ≥ 90 normal⁶⁵. Güncel SFT'lerine göre hastaların %76'sının (n=19) FEV1 ≥ 90 (normal akciğer kapasitesi), %12'sinin (n=3) FEV1 %70-89 (hafif kötü akciğer kapasitesi) ve %12'sinin (n=3) FEV1 %40-69 idi (orta akciğer kapasitesi).

Demografik bulgular aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Hastalara ait demografik bulgular

Olgu	Cinsiyet	Yaş	Tanı Yaşı (yıl)	VKİ SDS	FEV1	Pankreatik Yetmezlik	HbA1c	Modülatör Tedavi	Genetik
1	E	17,4	9,0	1,1	%92	yok	5,2	yok	c.274G>A/c.349C>T
2	E	12,6	0,4	-1,2	%76	var	6,0	yok	c.1116+1G>A/c.2998delA
3	E	13,3	0,1	-0,8	%100	var	5,8	var	ΔF508/ΔF508
4	E	12,8	0,5	-0,7	%94	var	5,9	yok	N1303K/N1303K
5	K	16,8	6,0	-0,7	%93	var	5,6	yok	mutasyon yok
6	K	10,6	0,3	1,2	%99	yok	5,3	yok	D110H/D110H
7	E	10,1	0,7	-1,1	%104	var	5,5	yok	G85E/G85E
8	K	12,8	9,0	-2,5	%66	var	5,5	yok	c.3700A>G/c.3700A>G
9	E	16,8	5,0	-0,5	%102	var	5,6	var	ΔF508/ΔF508
10	E	12,3	0,1	-1,1	%125	var	5,6	var	ΔF508/ΔF508
11	E	14,6	1,0	-0,2	%46	var	5,7	var	ΔF508/ΔF508
12	K	11,4	0,8	0,4	%104	yok	5,4	yok	ΔF508/R334W
13	E	14,3	0,3	0,2	%111	yok	5,3	yok	2789+5G>A/2789+5G>A
14	E	14,4	0,4	0,2	%98	yok	5,8	yok	c.274G>A/c.274G>A
15	E	13,0	0,3	0,1	%97	yok	5,6	var	G85E/ekzon2 del
16	E	16,2	0,3	-2,7	%68	var	5,5	yok	ΔF508/ΔF508
17	E	15,5	0,5	-2,3	%75	var	6,5	yok	ekzon2 del/ekzon2 del
18	K	10,7	1,0	-1,1	%116	yok	5,3	yok	D110H/D110H
19	E	10,1	0,3	-0,6	%97	var	5,5	var	ΔF508/ΔF508
20	K	15,1	0,3	-0,3	%96	yok	5,3	yok	ΔF508/L467F
21	E	10,2	0,3	-0,8	%91	var	5,8	yok	ΔF508/1525IG>A
22	K	12,8	12,0	-0,6	%90	var	5,6	yok	c.1545_1546/c.1545_1546
23	E	15,1	0,1	0,7	%106	var	5,9	var	ΔF508/N1303K
24	E	11,4	8,0	-1,5	%82	var	4,9	var	ΔF508/c.274G>A
25	E	12,8	10,0	-0,5	%109	yok	5,3	var	ΔF508/c.274G>A

4.2. OGTT ve MMTT Verilerine Ait Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın tümüne OGTT yapılmıştır. İki hastanın test kurallarına uymaması nedeni ile MMTT 23 hastaya yapılmıştır.

OGTT ve MMTT sonuçlarına göre hasta dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: OGTT ve MMTT sonuçlarına göre hasta dağılımı

	OGTT (n:25)	MMTT (n:23)
NGT	8	7
İzole Hipoglisemi	11	12
Hipoglisemi+AGT	2	3
AGT	1	1
KFİD	3	0

OGTT sonuçları değerlendirildiğinde 25 hastanın 8'inde test sonuçları normaldir (NGT). Bu hastaların MMTT sonuçları karşılaştırıldığında 8 hastanın 5'inde (%62,5) MMTT sonuçları da NGT olarak sonuçlanmıştır. OGTT sonuçları normal olan 3 hastanın ise 2'sinde MMTT'de izole hipoglisemi görülmüş olup 1 hastaya da MMTT yapılamamıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olmayan (NGT) hastaların belirlenmesinde OGTT ve MMTT uyumlu bulunmuştur.

Tablo 9: OGTT ve MMTT Karşılaştırılması

MMTT	OGTT					
	NGT	İzole Hipoglisemi	Hipoglisemi+AGT	AGT	KFİD	Total
NGT	5	1			1	7
İzole Hipoglisemi	2	9	1			12
Hipoglisemi+AGT			1		2	3
AGT				1		1
KFİD						0
Total	7	10	2	1	3	23*

*Karşılaştırma her iki testin de yapılabildiği 23 hasta üzerinden yapılmıştır. 16 hasta (%69,5) her iki testte de aynı şekilde sınıflandırılmış olup 7 hastada sınıflandırma farklılığı gözlenmiştir.

OGTT esnasında hastaların %52'sinde (n=13) hipoglisemi saptanmış olup bu hastaların %84'ünde (n=11) izole hipoglisemi, %16'sında (n=2) hipoglisemi+AGT saptanmıştır. MMTT esnasında hastaların %65'inde (n=15) hipoglisemi saptanmış olup bu hastaların %80'inde (n=12) izole hipoglisemi görülmüş olup %20'sinde (n=3) hipoglisemi+AGT görülmüştür.

OGTT'de hipoglisemi saptanan hastaların %53'ünde (n=7), MMTT'de hipoglisemi saptanan hastaların ise %26'sında (n=4) seviye 2 hipoglisemi görülmüştür.

OGTT'de hipoglisemi saptanan 13 hastanın MMTT sonuçları karşılaştırıldığında 13 hastanın 11'inde (%84) MMTT'de de hipoglisemi saptanmıştır. OGTT'de izole hipoglisemi saptanan 11 hastanın MMTT sonuçları karşılaştırıldığında ise 11 hastanın 9'unda (%81) izole hipoglisemi görülmüştür. Hipoglisemi saptamasında OGTT ve MMTT sonuçlarının uyumlu olduğu görülmüştür.

Hastalar hipoglisemi varlığı açısından karşılaştırıldığında 23 hastanın 7'sinde (%30) hem OGTT hem de MMTT'de aynı hipoglisemi seviyeleri saptanmıştır. OGTT'de seviye 2 hipoglisemi saptanan 6 hastanın 3'ünde MMTT'de de seviye 2 hipoglisemi saptanırken diğer 3 hastanın MMTT'de seviye 1 hipoglisemi saptanmıştır. MMTT'de seviye 2 hipoglisemi saptanan 1 hastanın ise OGTT'sinde seviye 1 hipoglisemi saptanmıştır.

OGTT'de AGT saptanan 1 hastanın MMTT sonucu da AGT'dir, OGTT ve MMTT uyumlu bulunmuştur.

OGTT sonuçlarına göre 3 hastaya KFİD tanısı konulmuştur. Bu 3 hastanın MMTT sonuçları kıyaslandığında 2 hastanın MMTT'si hipoglisemi+AGT, 1 hastanın ise normal olarak sonuçlanmıştır. MMTT normal sonuçlanan hastanın SGİS verilerinde ise $t^{>180}$ %10,7 olduğu saptanmıştır. KFİD tanı koymada OGTT ve MMTT'nin birbiriyle uyumlu olmadığı görülmüştür.

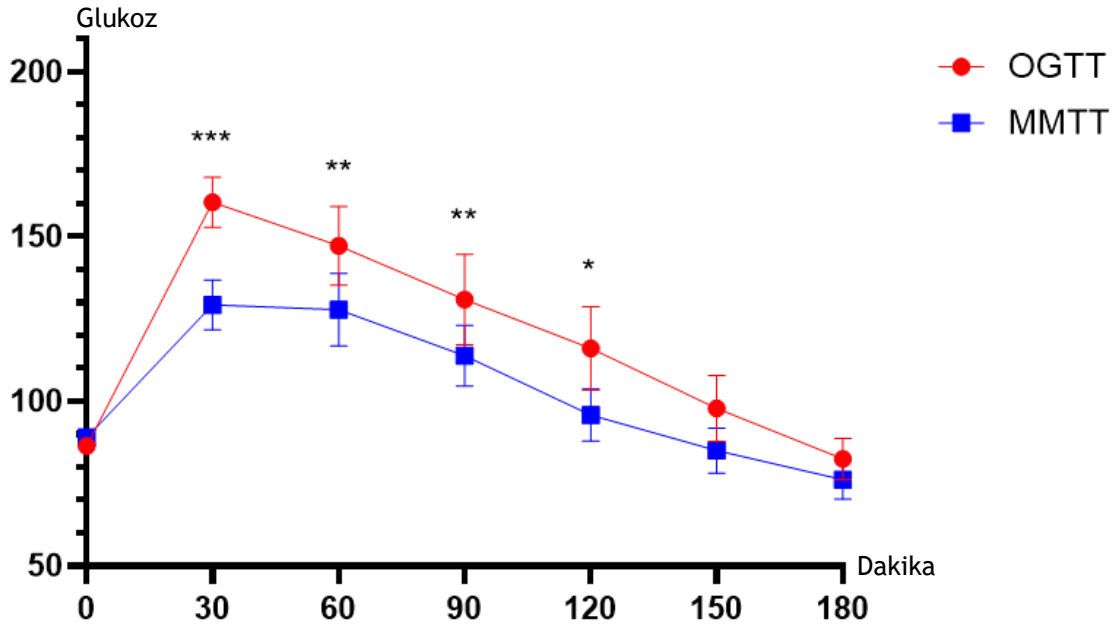
OGTT ve MMTT esnasında 0, 30, 60, 90, 120, 150 ve 180. dakikalarda eş zamanlı olarak plazma glukoz düzeyi ve insülin ölçümü yapılmıştır (Tablo 10). 30, 60, 90 ve 120.dakikalarda OGTT'de MMTT'ye göre daha yüksek glukoz düzeyleri ölçülmüştür. İnsülin değerleri karşılaştırıldığında ise sadece 150 ve 180.dk insülin düzeyleri OGTT'de MMTT'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 10: OGTT ve MMTT plazma glukoz ve insülin düzeyleri

		OGTT					MMTT					p*
		mean	SD	median	25p	75p	mean	SD	median	25p	75p	
G L U K O Z	0.dk	86	9	85	81	93	88	12	86	80	93	0,2084
	30.dk	160	38	158	142	189	129	36	114	107	150	0,0004
	60.dk	147	59	131	96	195	127	53	115	93	171	0,0017
	90.dk	130	69	108	85	179	113	44	99	78	140	0,0038
	120.dk	116	63	100	77	135	95	37	82	69	116	0,0185
	150.dk	97	50	93	70	102	84	31	79	73	91	0,1188
	180.dk	82	31	76	61	95	76	27	74	64	78	0,9176
İ N S Ü L İ N	0.dk	7,8	5,0	6,2	4,2	9,9	6,3	3,0	6,2	4,2	8,3	0,4961
	30.dk	41,9	51,2	23,4	8,6	57,3	35,7	35,0	25,7	14,5	37,1	0,9465
	60.dk	43,2	61,5	25,3	8,5	48,0	28,6	30,6	14,4	5,8	41,9	0,6813
	90.dk	34,2	40,8	21,5	11,3	40,8	28,3	32,2	20,1	8,2	33,3	0,2083
	120.dk	17,7	15,4	17,0	3,7	28,0	13,7	13,6	8,7	4,6	17,5	0,1373
	150.dk	17,6	22,2	11,3	3,0	23,2	10,9	17,7	6,0	2,6	8,6	0,0029
	180.dk	14,9	17,9	9,5	3,9	21,1	5,8	10,0	2,9	1,0	6,9	<0,0001

*Normal dağım olanlarda paired t test, normal dağılım olmayanlar için wilcoxon test ile analiz yapılmıştır.

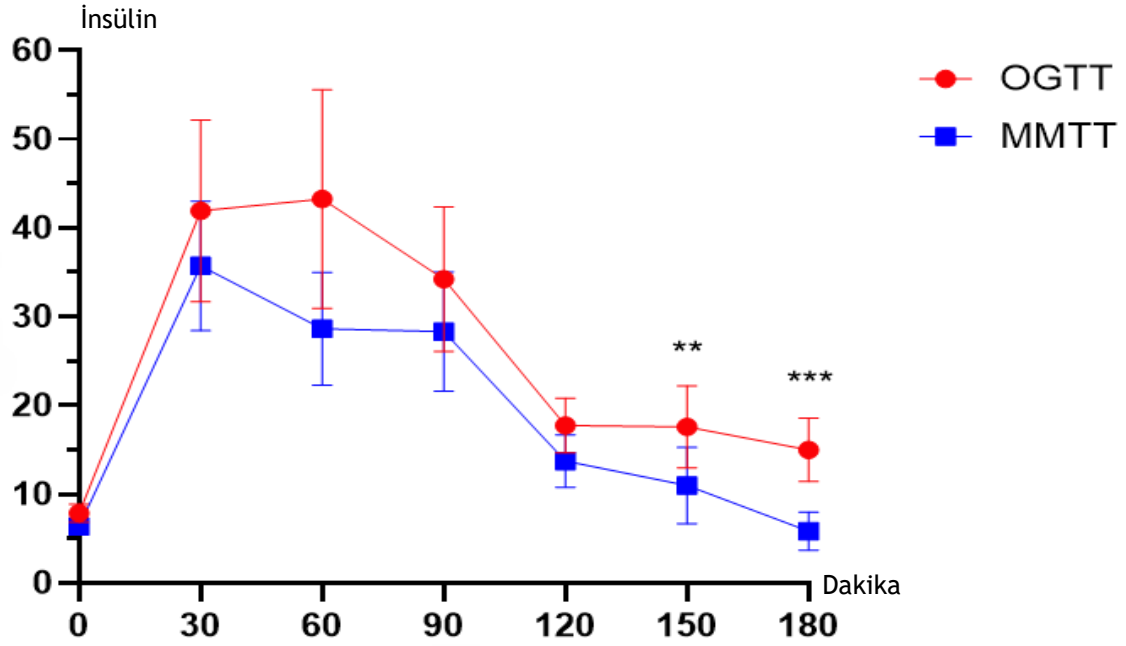
Şekil 1: Glukoz düzeylerine göre OGTT ve MMTT karşılaştırması



Mean-SEM göstermektedir,

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Şekil 2: İnsülin düzeylerine göre OGTT ve MMTT karşılaştırması



Mean-SEM göstermektedir,

** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

4.3. SGİS Verilerine Ait Bulgular

Çalışmamızda 25 hastanın tümüne SGİS takılmış olup 1 hastanın verisi $< \%70$ olduğu için dışlanmıştır. Analizleri yapılan 24 hastanın sensör verileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: SGİS verileri

Hasta No	OGTT sınıflandırması	MMTT sınıflandırması	TBR, TIR ve TAR yüzdeleri				
			<54 mg/dL	<70 mg/dL	70-180 mg/dL	>180 mg/dL	>250 mg/dL
1	İzole Hipoglisemi	*	0,3	1,6	98,0	0,4	0
2	KFİD	Hipoglisemi+AGT	0,5	0,9	82,5	15,0	4,2
3	İzole Hipoglisemi	İzole Hipoglisemi	0,1	0,2	92,4	7,6	1,4
4	AGT	AGT	0	0	91,0	9,1	0,7
5	KFİD	Hipoglisemi+AGT	0	0,1	94,2	4,7	0
6	NGT	NGT	0	0,1	92,1	0,4	0
7	İzole Hipoglisemi	İzole Hipoglisemi	0	0	96,5	3,6	0,1
8	NGT	NGT	0,2	0,3	96,4	2,9	0
9	İzole Hipoglisemi	İzole Hipoglisemi	0	0,1	95,9	4,2	0
10	İzole Hipoglisemi	İzole Hipoglisemi	0,2	0,3	89,5	8,0	1,6
11	NGT	NGT	0,4	0,7	89,5	9,8	0,1
12	İzole Hipoglisemi	İzole Hipoglisemi	0,2	0,8	97,1	2,2	0
13	NGT	*	0,1	0,1	99,2	0,8	0
14	İzole Hipoglisemi	NGT	0	0	97,0	3,0	0
15	NGT	İzole Hipoglisemi	0	0	97,5	2,4	0
16	NGT	NGT	0	0	88,5	11,7	0,1
17	KFİD	NGT	0,1	0,4	85,8	10,7	0,4
18	İzole Hipoglisemi	İzole Hipoglisemi	0	0,2	97,8	1,9	0
19	İzole Hipoglisemi	İzole Hipoglisemi	0	0,3	90,6	6,9	0,9
20	NGT	NGT	0,4	0,7	98,5	0,8	0
21	NGT	İzole Hipoglisemi	0	0,3	91,2	8,5	0,4
22	Hipoglisemi+AGT	Hipoglisemi+AGT	0,2	0,3	72,3	26,7	5,5
23	Hipoglisemi+AGT	İzole Hipoglisemi	0,2	0,7	83,1	16,2	1,3
24	İzole Hipoglisemi	İzole Hipoglisemi	0,2	0,3	99,9	0,1	0

*MMTT yapılamayan hastalar

KFİD tanısı için hiperglisemi süresi ($>180\text{mg/dL}$) $\geq\%3,5$ anlamlı kabul edildiğinde 14 hastada KFİD ile uyumlu hiperglisemi saptanmıştır⁶⁶⁻⁶⁸. OGTT ile KFİD tanısı alan 3 hastanın hepsinde SGİS verilerinde $t^{>180}>\%3,5$ 'tur ve OGTT ve SGİS birbirlerini doğrulamaktadır. SGİS verileri $t^{>180}>\%3,5$ olan diğer 11 hastanın OGTT sınıflandırmasında; 3'ü NGT, 1'si AGT, 2'si hipoglisemi+AGT ve 5'i izole hipoglisemi olarak saptanmıştır.

Hipoglisemi atağı açısından arka arkaya en az 3 kez ($\geq 15\text{dk}$) hipoglisemi varlığı klinik olarak anlamlı kabul edilirse⁶⁹ 24 hastanın 11'inde ($\%45$) hipoglisemi tespit edildi. Bu hastaların 6'sında ise ($\%25$) seviye 2 hipoglisemi atağı saptanmıştır.

Tablo 12: SGİS verileri ile hipoglisemi değerlendirilmesi

Hasta No	Hipoglisemi saptanan toplam süre (dk)	%	Hipoglisemi atak sayısı*	Ataklarına göre hipoglisemi düzeyleri**
1	80	0,7	4	1°/1°/1°/1°
2	125	1,0	3	2°/2°/2°
8	40	0,3	2	2°/2°
10	40	0,3	2	2°/2°
17	30	0,2	1	1°
18	15	0,1	1	1°
19	35	0,3	2	1°/1°
20	45	0,4	1	2°
21	25	0,2	1	1°
23	60	0,6	2	2° /1°
24	30	0,3	1	2°

* ardışık ölçümlerde $\geq 15\text{dk}$ hipoglisemi gözlenen hastalar klinik olarak anlamlı hipoglisemi atağı kabul edildi.

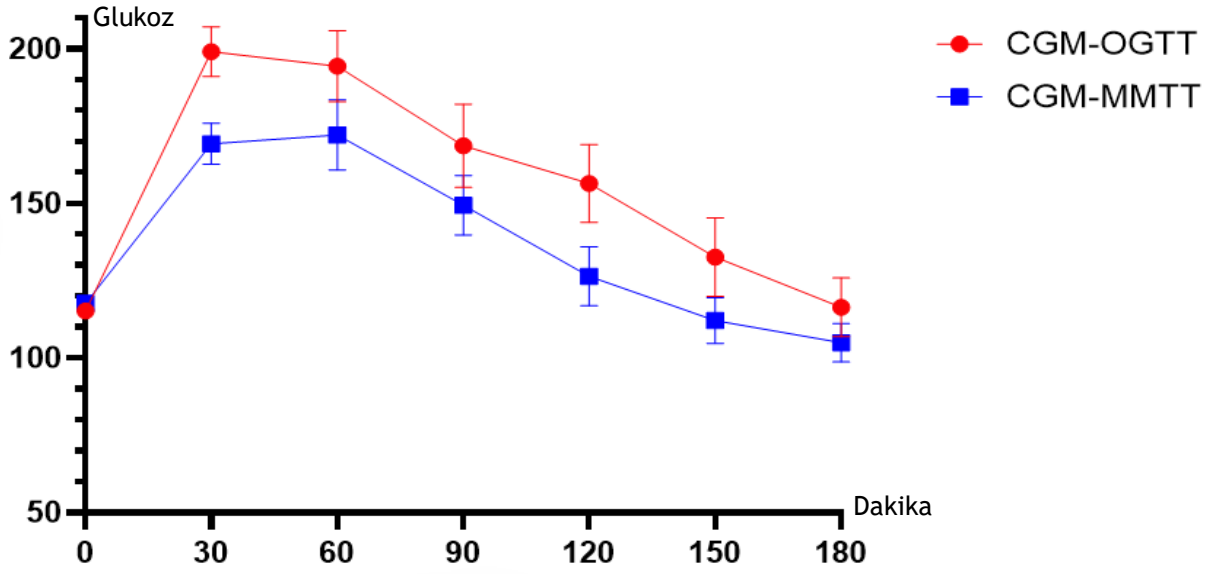
**Glukoz düzeyi $55-70\text{mg/dL}$: seviye 1, $\leq 54\text{mg/dL}$: seviye 2, atak sayılarına göre sırasıyla hipoglisemi düzeyleri gösterilmiştir.

Bu 6 hastanın sadece 2'sinde hem OGTT'de hem de MMTT'de seviye 2 hipoglisemileri saptanmıştır. OGTT ve MMTT'nin atladığı 4 hastanın hipoglisemileri ise periodisite göstermekteydi ve tüm hipoglisemiler gece (00.00-06.00) gözlemlendi.

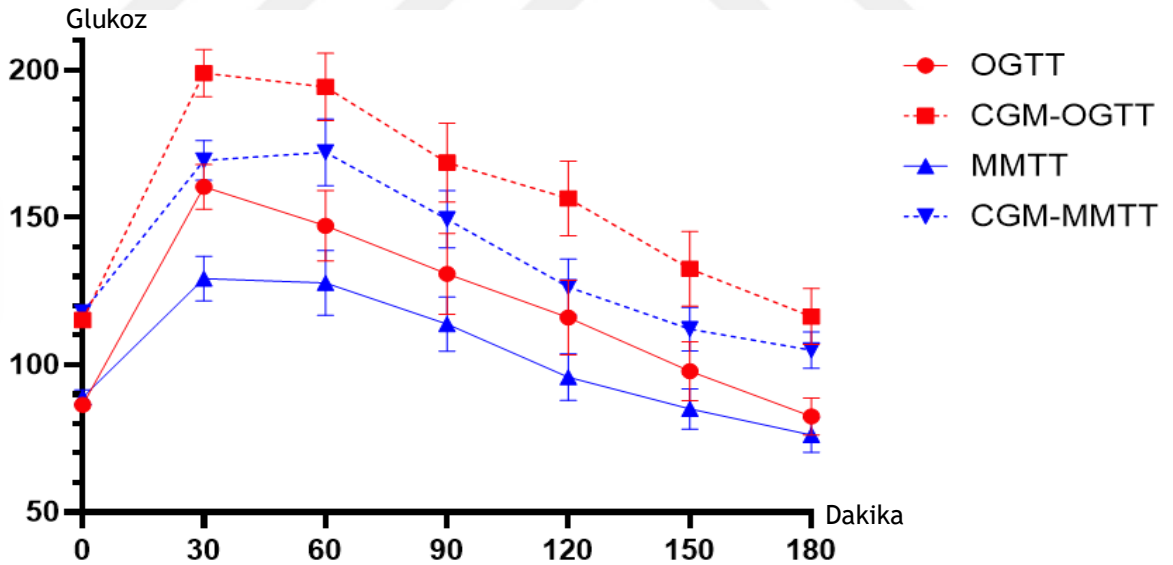
SGİS'te saptanan tüm seviye 1 hipoglisemi atakları ise gün içerisinde (12.00-20.00) gözlemlendi.

24 hastanın OGTT ve MMTT sırasındaki SGİS glukoz ölçümleri aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir (Şekil 3 ve Şekil 4).

Şekil 3: OGTT ve MMTT sırasındaki SGİS glukoz ölçümlerinin karşılaştırılması



Şekil 4: OGTT, MMTT ve SGİS-OGTT, SGİS-MMTT glukoz ölçümlerinin karşılaştırılması



OGTT ve MMTT esnasındaki SGİS verileri (SGİS-OGTT ve SGİS-MMTT) ile OGTT ve MMTT iv glukoz düzeyleri hipoglisemi açısından karşılaştırıldığında (1 hastada test esnasında veri kaybı olması nedeni ile SGİS-OGTT 24 hasta, 2 hastaya MMTT yapılamamış olması ve 2 hastada test esnasında veri kaybı olması nedeni ile SGİS-MMTT 21 hasta üzerinden

değerlendirilmiştir) OGTT’de hipoglisemi saptanan 12 hastanın 6’sında (%50) SGİS-OGTT’de de hipoglisemi saptanmıştır. MMTT’de hipoglisemi saptanan 13 hastanın 1’inde (%7,7) SGİS-MMTT’de de hipoglisemi saptanmıştır.

21 hastanın 7 günlük serbest beslenme zamanındaki SGİS ölçümleri ile OGTT ve MMTT ölçümlerindeki hipoglisemi değerleri birlikte değerlendirildiğinde OGTT’de hipoglisemi saptanan 13 hastanın 6’sının (%46) SGİS verilerinde de hipoglisemi saptanmıştır. MMTT’de hipoglisemi saptanan 15 hastanın 6’sının (%40) SGİS verilerinde de hipoglisemi saptanmıştır. SGİS’te hipoglisemi saptanan 11 hastanın 4’ünde hipoglisemi hem OGTT hem de MMTT’de saptanmıştır. Hipoglisemi seviyeleri değerlendirildiğinde; OGTT’de görülen seviye 2 hipoglisemilerin %50’si MMTT’de, %14’ü ise SGİS’te de saptanmıştır. SGİS’te saptanan seviye 2 hipoglisemilerin ise %16’sı OGTT’de ve %33’ü MMTT’de de görülmüştür.

4.4. PUKŞ Verilerine Ait Bulgular

OGTT yapılan 25 hastanın tümünden iv glukoz alımı ile eş zamanlı olarak PUKŞ bakıldı. Bakılan PUKŞ değerleri 60.dakika glukoz ≥ 200 mg/dL ve 120.dakikada glukoz ≥ 140 mg/dL kriterlerine göre bakıldığında OGTT’de saptanan tüm AGT, AGT+hipoglisemi ve KFİD’ler PUKŞ ile yakalandı. 180.dakikada glukoz < 70 mg/dl saptanan hastaların bakılan 180.dk PUKŞ değerleri ile tüm seviye 2 hipoglisemiler yakalandı. PUKŞ değerlerinin hipoglisemi ve glukoz tolerans bozukluklarında venöz glukoz ile uyumlu olduğu görüldü.

5.TARTIŞMA

KF tanılı hastalarda KFİD en önemli komplikasyonlardan biridir ve yaşla birlikte insidansı artmaktadır. KF'li çocukların yaklaşık %2'sinde, adolesanların %19'unda ve yetişkinlerin %40-50'sinde görülmektedir⁵. KFİD tanısında altın standart tanı yöntemi OGTT'dir⁵. MMTT ve SGİS ile erken dönem bozulmuş glukoz toleransı tespit edilebilmektedir ancak; henüz bu yöntemlerin tanısal kriterleri belirlenememiştir ve çalışmalar devam etmektedir⁶⁸. Bunun yanı sıra KF tanılı hastalarda KFİD varlığından bağımsız olarak hipoglisemi sık görülmektedir. Genellikle asemptomatik olmakta ve OGTT esnasında tespit edilmektedir⁶. MMTT ve SGİS yöntemleriyle de hastaların hipoglisemik süreçleri belirlenebilmektedir.

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları ve Çocuk Endokrin Bölümlerinde takipli, KFİD tanısı bulunmayan ve son 1 yıl içerisinde KFİD taraması yapılmamış KF tanılı 25 hastayı dahil ettik ve bu hastaların OGTT, MMTT ve SGİS yöntemleri ile glukoz profillerini dokümanete ettik. MMTT ve SGİS'in OGTT ile uyumlu olup olmadığını, bunun yanı sıra OGTT esnasında görülen reaktif hipogliseminin daha fizyolojik bir test kabul edilen MMTT'deki varlığını ve SGİS ile de günlük yaşamlarındaki varlığını araştırmayı hedefledik.

5.1. OGTT ve MMTT

Bu çalışmada 3 saate uzatılmış OGTT ve MMTT sonuçları üzerinden glukoz metabolizması değerlendirilmiş ve iki test arasındaki uyum glisemik tolerans bozuklukları alt grupları temelinde analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın tümüne OGTT yapılmış olup 23'üne MMTT yapılmıştır ve testlerin sonuçları bu 23 hasta üzerinde kıyaslanmıştır. Bulgulara göre OGTT ve MMTT, hipoglisemi tespiti ve glukoz metabolizması bozukluklarının sınıflandırılmasında genel olarak uyumlu bulunmuştur. Ancak bazı alt gruplarda dikkat çekici farklar saptanmıştır.

Glukoz ve insülin eğrileri açısından OGTT ve MMTT uyumlu bulunmakla birlikte, MMTT sonuçlarının OGTT'ye göre daha düşük değerler göstermesi dikkat çekicidir. Plazma glukoz düzeyleri özellikle 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda OGTT'de belirgin olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Bu durum, OGTT'deki saf glukoz yüküne karşı daha keskin bir glisemik yanıt alınmasına bağlanabilir. MMTT'de karma besin içeriği sayesinde daha kontrollü bir glukoz ve insülin yanıtı sağladığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, insülin düzeyleri açısından 150. ve 180. dakikalarda OGTT'ye göre MMTT'nin anlamlı olarak daha düşük değerler verdiği

saptanmıştır ($p<0,05$). Bu bulgu, OGTT’de oluşan hiperinsülineminin uzun süre devam etme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuç literatürdeki çalışmaların bir kısmı ile de benzerlik göstermektedir⁷⁰.

Forbes ve ark. 2018 yılında insülin kullanmayan islet transplant hastalarına yaptığı çalışmada OGTT ve MMTT’de benzer yanıt alındığı ancak; OGTT’de plazma glukoz seviyelerinde daha hızlı bir artış olduğu ve MMTT 90.dk glukoz düzeylerinin OGTT 120.dk glukoz düzeyleri ile uyumlu olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte test esnasındaki insülin yanıtlarının da MMTT’de OGTT’ye göre daha düşük seyrettiği bildirilmiştir. MMTT’de daha düşük glukoz düzeyleri ve insülin yanıtının olması MMTT’nin daha fizyolojik bir test olması ile açıklanmıştır⁷¹.

KFİD tanısı açısından, OGTT ve MMTT arasında uyumsuzluk olduğu tespit edilmiştir. OGTT sonuçlarına göre KFİD tanısı alan 3 hastanın 2’sinde MMTT hipoglisemi + AGT olarak sonuçlanırken, bir hastada sonuç normal olarak (NGT) değerlendirilmiştir. OGTT’de KFİD tanısı alan 3 hastanın SGİS verilerinde de 180 mg/dL üzerinde geçen zamanın %3.5 üzerinde olması, OGTT’nin KFİD tanısında daha hassas olabileceğini göstermektedir. Literatürde de KFİD tanısında OGTT’nin altın standart olarak kabul edilmektedir ancak; MMTT’nin glukoz regülasyonunun doğal koşullar altında değerlendirilmesinde önemli bir yere sahip olduğu belirtilmektedir⁷⁰.

Literatürdeki gestasyonel diyabet (GDM) tanısı koyma adına yapılmış OGTT ve MMTT çalışmaları mevcut olup yapılan 3 çalışmada da MMTT’nin GDM tanı koymada OGTT ile benzer oran gösterdiği ve MMTT’nin tanısal olarak OGTT alternatifi kabul edilebileceği ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir⁷⁰.

Hipoglisemi, KFİD tanısı olmayan KF tanılı hastalarda da sıkça görülmektedir ve genellikle asemptomatik seyirli olup OGTT ile fark edilmektedir. Plazma glukoz seviyesinin $<70\text{mg/dL}$ olması hipoglisemi olarak tanımlanmakta olup 54-70mg/dL arası glukoz düzeyleri seviye 1 hipoglisemi, $\leq 54\text{mg/dL}$ olan glukoz düzeyleri seviye 2 hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır^{57,62}. Seviye 1 hipoglisemi, asemptomatik olması ve kalıcı hasar riski oluşturmaması nedeni ile KFİD tanısı olmayan hastalarda klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir ancak; hipoglisemi atakları için uyarıcı olarak değerlendirilmektedir. Klinik olarak anlamlı kabul edilen seviye 2 hipoglisemidir ve asemptomatik seyrin yanı sıra nörolojik bulgulara yol açabilen semptomlara neden olabilmektedir^{56,69}. KF tanılı hastalarda spontan hipogliseminin patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte bozulmuş erken

insülin salınımına sekonder reaktif hipoglisemi olarak değerlendirilmektedir. Literatürdeki bazı çalışmalarda KF tanılı hastalar için 3 saate uzatılmış OGTT'nin yapılması önerilmektedir. Bu çalışmalarda 2 saatlik OGTT'ye göre reaktif hipoglisemi yakalama oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir⁵⁵. 2 saatlik OGTT'de hipoglisemi oranı %7-15, 3 saatlik OGTT'de hipoglisemi oranı %45 olarak belirtilmiştir^{6,55,58,59}. Bizim çalışmamızda da olguların %52'sinde (n=13) OGTT esnasında hipoglisemi saptanmıştır ve bu bulgu literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda hipoglisemi değerlendirmesinde OGTT ve MMTT verilerinin uyumlu olduğu görülmüş; OGTT'de hipoglisemi saptanan 12 hastanın %83'ünde (n=10) MMTT sonuçları da hipoglisemiyi doğrulamıştır. Bununla birlikte, OGTT'de izole hipoglisemi saptanan ve MMTT yapılan hastaların (n=10) %81'inde (n=9) MMTT de benzer sonuçlar vermiştir. Hipoglisemi şiddetinin OGTT'ye kıyasla MMTT'de daha hafif olduğu gözlenmiştir. Bu durum, MMTT'nin daha fizyolojik bir tetkik olması ve karma besin içeriğinin daha dengeli bir metabolik yanıt oluşturmasıyla açıklanabilir. MMTT'nin hipogliseminin fizyolojik değerlendirilmesi açısından OGTT'ye üstünlük sağladığını göstermektedir.

2021 yılında Hall ve ark tarafından yapılan çalışmada⁷² hipoglisemi benzeri semptomları olan sağlıklı yetişkinlere OGTT ve MMTT yapılmış olup her iki testin hipoglisemi açısından karşılaştırılması yapılmıştır. Bu çalışmada hipoglisemi saptama oranlarının OGTT esnasında %30 ve MMTT esnasında %42 olduğu bildirilmiş ve MMTT'nin hipoglisemi saptamada OGTT'ye nazaran daha hassas olduğu belirtilmiştir. Ek olarak her iki testteki glukoz eğrilerinin benzer olduğu ancak OGTT'deki hipoglisemi düzeylerin MMTT'ye göre daha şiddetli değerler olduğu bildirilmiştir.

2006 yılında Harano ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada sağlıklı yetişkinlerde OGTT ve MMTT karşılaştırılmıştır⁷³. Bu çalışmada MMTT kurabiye (1 paket/75gr karbonhidrat, 25gr yağ ve 7gr protein) ile yapılmıştır. OGTT ve MMTT'de glukoz ve insülin eğrileri benzerlik göstermekle birlikte MMTT'de OGTT'ye göre glukoz ve insülin düzeylerinin daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Ek olarak OGTT'de MMTT'ye göre reaktif hipoglisemi oranının daha yüksek olduğu belirtilmiş ve bu sonuç glukoz solüsyonunun fizyolojik olmamasına dayandırılmıştır. Bu çalışmadaki glukoz-insülin yanıtlarına ait bulgular bizim çalışmamızla farklılık göstermektedir ancak reaktif hipoglisemiye ait bulgular bizim çalışmamıza ait bulgularla paralellik göstermektedir.

Bizim çalışmamızda OGTT ve MMTT'de hipoglisemi saptamada benzer sıklık ve uyumluluk varken KFİD tanısında OGTT daha doğru sonuç vermektedir ve literatürde bu konuda yeterli

çalışma bulunmamaktadır. Tanısal kıyaslama çalışmalarının yanı sıra KF tanılı hastalarda da bu 2 testin karşılaştırmalı çalışmaları yetersizdir. Ek olarak MMTT test solüsyonuna/diyetine ait bir standart bulunmamaktadır. Bununla birlikte MMTT'ye ait tanısal cut-off değerleri oluşturulamamıştır ve OGTT tanı kriterlerine göre sonuçlar değerlendirilmektedir. Fizyolojik olarak farklı yanıtlar alınan bu tetkikte OGTT'den farklı cut-off değerlerinin kullanımının gerekliliği de bilinmemektedir. Bu konuda daha fazla literatür çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır

5.2. SGİS

SGİS, sık ölçüm ve uzun süreli takibe dayanarak hastaların günlük yaşamdaki beslenme durumunu sergileyen glukoz profilini elde etmemizi sağlamaktadır. Bu durumda hastaların gerçek yaşamdaki glisemi durumunu elde etmemize yardımcı olmakta ve hastaların yakın takibini kolaylaştırmaktadır. Tanısal kriterleri henüz net değildir ancak tanısal testleri desteklemede önemli katkıları bulunmaktadır⁶⁷. Hastaların hipoglisemi ve hiperglisemi süreçlerinin ayrıntılı bir şekilde tespit etmesi ile özellikle KF tanılı hastaların KFİD gelişme riski açısından prognoza önemli katkı sağlamakta ve hastaların tanı, tedavi ve takip süreçlerini önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır^{67,69}.

Literatürdeki çalışmalarda ve kılavuzlarda, SGİS verilerinin T1DM, T2DM ve GDM'de olması gereken aralıkları ve bu aralıklarda geçirilen süreler belirtilmiştir ve 70 -180 mg/dL arasında geçirilen sürenin >%70 olması glisemik kontrolün iyi olduğu ve hastaların uzun dönem komplikasyonlar açısından düşük risk taşıdığı belirtilmiştir^{69,74}. Her ne kadar, seviye 2 hipoglisemi süresinin %1'in, seviye 1 hipoglisemi süresinin de %4'ün üzerine çıktığı durumların klinik açıdan dikkatle ele alınması gerektiği belirtilse de⁶⁶ son dönem çalışmalarda bunun hipoglisemi riskinin belirlenmesi ve korunmasında yetersiz bir kriter olduğu ve hipoglisemi atak sayısı, hipoglisemi şiddeti ve periyodisitesinin daha önemli olduğu belirtilmektedir⁷⁵.

Bizim çalışmamızda da literatürde bildirilene benzer şekilde hastaların tümünde glukoz düzeylerinin büyük kısmının 70-180 mg/dL aralığında olduğu görülmüştür (ortalama %92,3, en düşük oran: %72,2 en yüksek oran: %99,8).

2019 yılında Viral ve ark. tarafından yapılmış çok merkezli bir çalışmada, diyabet tanısı olmayan sağlıklı çocuk ve yetişkinlere SGİS takılarak glukoz profilleri değerlendirilmiş. Bu çalışmada hastaların 70-140 mg/dL aralığında geçirdikleri ortalama süre %96 olarak bulunmuş.

SGİS verilerinde de hipoglisemi, <70 mg/dL glukoz düzeyleriyle tanımlanmış olsa da klinik olarak anlamlı kabul edilen hipoglisemi ≥ 15 dakika aralıksız süren hipoglisemi ile değerlendirilmiştir⁶⁹. Literatürde diyabet tanısı olmayan hastalar için klinik olarak anlamlı kabul edilen hipogliseminin seviye 2 hipoglisemisi olduğu, seviye 1 hipoglisemilerin ise hipoglisemi atakları ve hastaların klinik takibi açısından uyarıcı nitelikte olduğu belirtilmiştir^{56,69,74}. Çalışmamızda hastaların %45'inde (n=11) hipoglisemi saptanmış olup, hipoglisemi saptanan hastaların %54'ünde (n=6) seviye 2 hipoglisemi atağı (glukoz <54 mg/dL) gözlenmiştir. Seviye 2 hipoglisemi saptanan olgular tüm olguların %25'ini oluşturmaktadır ve bu oran önemli bir klinik gözlem sunmaktadır. Hipoglisemi ataklarının sıklığı ve seviyeleri hastalar arasında farklılık göstermiştir.

Literatürde de SGİS ve hipoglisemi saptama oranları ile birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda SGİS'in hipoglisemi yakalamada sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek bulunmuştur⁷⁶⁻⁷⁸. Özellikle nokturnal hipoglisemilerin saptanmasında SGİS önemli katkı sağladığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki bulgular da literatür verileri ile uyumlu sonuçlanmıştır.

Literatürde SGİS ile ilgili birçok çalışma mevcuttur ve son yıllarda bu çalışmaların sayısı daha da artmaktadır ancak; SGİS verilerinin KFİD tanı kriterleri henüz belirlenememiştir. Otoantikör pozitifliği olan T1DM tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada >180mg/dL glukoz düzey süresi >%2 olduğunda (%63 sensitivite ve %87 spesifite) T1DM gelişme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir⁷⁹. KF tanılı çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise >180mg/dL süre sınırı %3,4, >250mg/dL süre sınırı %0,2 olarak belirtilmiştir⁶⁷.

5.3. SGİS ve OGTT / MMTT

Bizim çalışmamızdaki hiperglisemi sürelerine bakıldığında hastaların %58'inde (n=14) $t^{>180}$ %3,4 üzerindedir ve %37'sinde (n=9) $t^{>250}$ %0,2 üzerindedir. Bununla uyumlu olarak OGTT ile KFİD tanısı almış 3 hastanın da SGİS verilerindeki hiperglisemi süreleri bu değerlerin üzerinde idi ve KFİD olan tüm hastalar SGİS ile yakalandı. Diğer $t^{>180}$ %3,4 üzeri 11 hastada ise OGTT sınıflandırmasında 3'ü NGT, 1'i AGT, 2'si hipoglisemi+AGT ve 6'sı izole hipoglisemi grubundaydı. Bizim çalışmamız, SGİS verileri KFİD değerlendirmede literatürdeki çalışma ile birbirini doğrulamaktadır ve OGTT ile KFİD tanısı almamış hastalar gelecekteki glukoz tolerans bozuklukları açısından önem taşımaktadır. Buna ek olarak OGTT'de hipoglisemi+AGT ve AGT saptanan hastaların tümünün SGİS verilerinde hiperglisemi saptanmıştır ($t^{>180}$ >%3,5).

2022 yılında Scully ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada diyabeti olmayan KF hastalarında HbA1c, OGTT ve SGİS karşılaştırması yapılmıştır⁶⁷. Bu çalışmada HbA1c'nin KF tanılı çocuklarda KFİD lehine olan glisemik değişkenliği yakalayamayabileceği ve bu nedenle KFİD'in tarama testi olarak ve disglisemiye bağlı klinik etkilerin belirlenmesinde SGİS'in daha etkili olacağı belirtilmiştir. Bu bulguların SGİS'in KFİD tanısında bir araç olarak kullanımının temelini oluşturduğu ve bu hasta popülasyonunda bir tarama stratejisi olarak geçerliliğini doğrulayan ek çalışmaların gerektiği söylenmiştir.

Bu çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da SGİS verileri doğrultusunda disglisemi saptanan hastaların tümünde HbA1c değerleri %6,5'un altındadır.

2017 yılında Leon ve ark. tarafından yapılan çalışmada KF tanılı hastalarda OGTT ve SGİS karşılaştırılmış olup bu çalışmada OGTT sınıflandırmasına göre glukoz tolerans bozuklukları KFİD olan hastaların SGİS verilerinin bu tanıları doğrulamadığı belirtilmiştir⁸⁰.

SGİS'in KFİD tanısındaki katkısı dikkat çekmektedir ancak; OGTT ve SGİS arasındaki uyumsuzluklar, farklı tanı yöntemlerinin birbirlerini tamamlayıcı özellik taşıdığını göstermektedir. Özellikle OGTT'de normal görünen bazı hastalarda SGİS'in hiperglisemiyi belirlemesi, bu yöntemin tanısal değerini artırmaktadır.

SGİS, sürekli glukoz izlemi sağlayarak hastanın tüm gün boyunca glukoz düzeyleri hakkında kapsamlı bir veri seti sunar. Bu cihaz, hipoglisemi ve hiperglisemi gibi kritik dönemlerin sürekliliğini ve sıklığını değerlendirmek için son derece değerlidir. SGİS'in sunduğu veriler, glukoz seviyelerinin dalgalanmalarını ve olası paternlerini anlık değil, sürekli bir perspektifte gözlemleme imkanı verir⁶³. Bununla birlikte, OGTT ve MMTT'nin, özellikle glukoz yüklemesi sonrası anlık glukoz dalgalanmaları hakkında bilgi sağlaması, SGİS ile karşılaştırıldığında daha sınırlıdır⁸¹. SGİS, hastaların günlük yaşamındaki beslenme, egzersiz, stres gibi değişkenleri de içeren daha dinamik bir değerlendirme yapabilir⁸¹. Yani, SGİS, bir hastanın glukoz düzeylerini sürekli izleyerek, yalnızca glukoz düzeyinin anlık zirve yaptığı zamanları değil, o zirvelerin ne kadar sürdüğünü ve ne sıklıkla tekrarladığını gözlemlemeye olanak tanır. Ayrıca çalışmamızda olduğu gibi kör-SGİS kullanılması hastanın kan şekeri değerlerini manipüle etmesini de engelleyerek daha gerçekçi veriler elde edilmesini sağlar. Böylece OGTT'de KFİD tanısının öncesinde meydana gelen glukoz tolerans bozukluklarının tespit edilmesine önemli ölçüde katkı sağlamış olur^{66,82}. Bu hem hastalarda prognoz açısından hem de klinik takip ve tedavi sürecinin belirlenmesi için yol gösterici olmaktadır.

Çalışmamızda, 24 hastanın SGİS verilerinin OGTT ve MMTT ile karşılaştırılması yapılmıştır. Şekil 3 ve Şekil 4'te, her iki test ile SGİS'in glukoz ölçümleri arasındaki uyum görsel olarak gösterilmektedir. SGİS değerlerinin venöz glukoz değerlerine göre yaklaşık 25-30 mg/dL daha yüksek çıktığı görülmüştür. Bunun sebebi glukozun ölçümü için alınan örnek ile ilgilidir; SGİS hücreler arası sıvıdaki glukozu, OGTT ve MMTT'deki değerler ise venöz kandaki glukozu ölçer. Literatürdeki çalışmalar, kapiller ile venöz glukoz arasındaki farkın yaklaşık 15-20 mg/dL olduğunu ve kapiller ile hücreler arası glukoz arasında da yaklaşık 10 dk bir gecikme olduğunu göstermektedir. Bu nedenle SGİS sistemlerin eşik bir değer ile tanı koymak yerine geçirilen süre üzerinden tarama aracı olarak kullanılması daha uygun görünmektedir.

OGTT ve MMTT'de saptanan hipoglisemi oranı ile SGİS verilerindeki hipoglisemi oranları karşılaştırıldığında hastaların yaklaşık %50'sinin eş zamanlı SGİS ölçümlerinde hipoglisemi saptanamamıştır. Bunu nedeni olarak yine SGİS değerlerinin OGTT ve MMTT'deki venöz değerlerden daha yüksek ölçümlerin olmasına bağlanabilir. Ancak OGTT'de seviye 2 hipoglisemisi olan 6 hastanın SGİS ölçümlerinde hipoglisemi oranları %0,3-%1 aralığındadır. Tam tersi açıdan değerlendirildiğinde de SGİS verileri ile hastaların %27'sinde (n=3) hipoglisemi saptanmış olup OGTT ve MMTT'de bu hipoglisemiler saptanamamıştır. Bu durum 3 saatlik tolerans testlerinin sadece hiperglisemi değil, hipoglisemiye de doğru tespit etmede güvenilirliğini sorgulatmaktadır.

2016 yılında Haliloğlu ve ark. tarafından KF tanılı hastalarda yapılmış çalışmada SGİS verilerinde hipoglisemi saptama oranı OGTT'ye göre daha yüksek bulunmuş ve SGİS'in hipoglisemi saptamada OGTT'ye üstünlüğü belirtilmiştir⁶. Bizim çalışmamızın sonucu da bu çalışma ile uyumlu sonuçlanmıştır.

2023 yılında Finn ve ark. tarafından yapılmış çalışmada KF tanılı hastalarda hipoglisemi değerlendirmesi için OGTT ve SGİS karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hipoglisemi saptama yüzdesi OGTT'de SGİS'e göre daha yüksek saptanmış. OGTT'de saptanan hipoglisemilerin tümünün reaktif hipoglisemi olduğu ve SGİS ölçümlerinde, günlük yaşamda KF diyetlerine uygun beslenme nedeni ile OGTT'ye oranla daha az hipoglisemi saptandığı belirtilmiştir⁸¹. Bizim çalışmamıza ait sonuçlar bu çalışma ile uyum göstermemektedir.

OGTT ve MMTT ile SGİS verileri arasındaki uyumsuzluk ise genellikle her iki testin sadece belirli zaman dilimlerine dayalı ölçümlerinden kaynaklanmaktadır. Örneğin, SGİS'in 24 saatlik süresince elde edilen verilerde, hipoglisemi ya da hiperglisemi ataklarının sürekliliği ve sıklığı

çok daha belirgin bir şekilde ortaya çıkarken, OGTT ve MMTT sadece kısa vadeli, anlık değerler sunar. Bu nedenle, SGİS'in daha geniş zaman dilimindeki glukoz seviyelerini analiz etmesi, klinik açıdan daha doğru ve sürekli bir izleme sağlar⁶³.

Tüm bu bulgular doğrultusunda, SGİS'in glukoz yönetimini daha etkin bir şekilde izlemek için kullanabileceği, özellikle daha doğru bir hipoglisemi ya da hiperglisemi izleme için önemli bir araç olduğu anlaşılmaktadır. OGTT ve MMTT, daha sınırlı testler olsalar da anlık glukoz yükü ve tıbbi tedaviye verilen yanıtlar hakkında önemli bilgiler sağlar. Ancak, her iki testin birbirini doğrulayan bir yöntem olarak değil, belirli zaman dilimlerinde elde edilen verileri tamamlayan bir araç olarak görülmesi gerekmektedir.

Özetle, OGTT ve MMTT'nin hipoglisemi saptamada birbirlerini doğrulamakla birlikte, SGİS'in de günlük yaşamda hipoglisemi riskini izlemek için faydalı bir araç olabileceği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, tüm bu 3 yöntemin de bazı durumlarda birbirlerini doğrularken bazı durumlarda birbirlerine üstünlük gösterdikleri görülmüştür. Bu bilgilerin doğrultusunda tanı yöntemi olan OGTT veya MMTT ile SGİS bulgularının birbirini tamamlayıcı olabileceği, KF gibi önemli hasta gruplarında birlikte kullanımları ile daha kapsamlı glisemik veri elde edilebileceği söylenebilir. Bu şekilde hastaların daha doğru bir şekilde izlenmesine ve tedavi planlarının daha kişiselleştirilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, hipoglisemi riskinin erken dönemde saptanması, olası ciddi komplikasyonları engelleyebilir ve yaşam kalitesini artırabilir.

5.4. PUKŞ

Çalışmamızda, OGTT yapılan 25 hastanın tümüne intravenöz glukoz alımı ile eş zamanlı olarak PUKŞ ölçümü yapıldı ve bu ölçümlerin OGTT sonuçlarıyla uyumlu olduğu gösterildi. OGTT sırasında saptanan tüm AGT, AGT+hipoglisemi ve KFİD vakalarının, PUKŞ ölçümleri ile de tespit edildiği görüldü. Ayrıca, OGTT'nin 180. dakikasında glukoz seviyesi <70 mg/dL olan hastaların PUKŞ ölçümleri de incelendiğinde, tüm seviye 2 hipoglisemi vakalarının PUKŞ ile doğrulandığı saptandı. Bu bulgular, PUKŞ ölçümlerinin hipoglisemi ve glukoz tolerans bozukluklarını belirlemede venöz glukoz ölçümleriyle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Literatürde PUKŞ ölçümlerinin OGTT sırasında kullanılabilirliği ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Heymann ve ark. yaptığı çalışmada, evde OGTT uygulanabilirliği ve doğruluğu değerlendirilmiş, OGTT'nin hastane ortamında venöz plazma glukozu ile yapılması yerine evde kapiller glukoz ölçümleri ile uygulanmasının potansiyel bir alternatif olabileceği gösterilmiştir.

Ancak alışmada, OGTT'nin farklı uygulama yöntemleri arasında belirgin uyumsuzluklar olduğu ve bu durumun tanısal belirsizliklere yol açabileceği vurgulanmıřtır⁸³. Mevcut alışmamızda OGTT sırasında eş zamanlı PUKş lümleri ile venöz glukoz sonuçları arasında yüksek oranda uyum saptanması, PUKş lümlerinin hipoglisemi ve AGT gibi glukoz regülasyon bozukluklarının tespitinde güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.



6.SONUÇLAR

Bu çalışmada KF'li hastalarda OGTT sırasında sık görülen reaktif hipogliseminin gerçek yaşamda ne kadar yaygın olduğu ve klinik öneminin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla, OGTT yapılan KF'li hastalara daha fizyolojik bir test olarak kabul edilen MMTT yapılarak ve günlük yaşam glukoz profilinin değerlendirilmesi için SGİS takılarak hipoglisemi sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre, OGTT sırasında saptanan hipogliseminin SGİS ile günlük yaşamda her zaman doğrulanmadığı görülmüştür. Bu durum, OGTT'nin statik bir test olması nedeniyle gerçek hayattaki glukoz profillerini tam olarak yansıtamayabileceğini düşündürmektedir. Serbest zaman SGİS verileri, OGTT'de gözlenen hipoglisemilerin yaklaşık yarısının klinik olarak anlamlı olmayabileceğini ve nokturnal hipoglisemilerin OGTT ile saptanamayacağını göstermektedir. SGİS'teki periyodik nokturnal hipoglisemilerin kontrregülatör hormon disregülasyonuna bağlı olabileceği düşünüldü.

OGTT ve MMTT karşılaştırıldığında, MMTT daha fizyolojik bir test olması ve glukoz yanıtlarını daha doğal koşullar altında değerlendirmesi açısından avantaj sağlasa da hipoglisemi sıklığı OGTT ile benzer bulunmuştur. Ancak, hipoglisemi şiddetinin OGTT'ye kıyasla MMTT'de daha hafif olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, her iki testin de dinamik ve uzun süreli glukoz takibi sağlayan SGİS ile desteklenmesi, KF'li hastalarda glukoz metabolizmasını daha iyi anlamak için faydalı olmuştur.

Sonuç olarak, KF tanılı hastalarda OGTT'nin hipoglisemi değerlendirmesi için tek başına yeterli olmayabileceği, MMTT'nin ise OGTT'ye göre daha fizyolojik bir test olmasına rağmen sınırlı bir değerlendirme sunduğu görülmüştür. Glukoz dalgalanmalarını daha iyi izleyebilmek ve gerçek yaşam koşullarında glukoz regülasyonunu anlamak için SGİS'in OGTT ve MMTT'ye tamamlayıcı bir yöntem olarak ileride klinik kullanıma dahil edilebileceğini önermekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Dickinson, K. M. & Collaco, J. M. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev* **42**, 55-65 (2021).
2. López-Valdez, J. A. *et al.* Cystic fibrosis: current concepts. *Boletín Medico del Hospital Infantil de México* vol. 78 584-596 Preprint at <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000372> (2021).
3. Karadag, B. T., Hatziagorou, E., Teper, A. & Ersu, R. Editorial: Cystic Fibrosis in Children. *Frontiers in Pediatrics* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fped.2022.917221> (2022).
4. Scotet, V., L'hostis, C. & Férec, C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTRGene discovery. *Genes* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3390/genes11060589> (2020).
5. Granados, A. *et al.* Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *Journal of Cystic Fibrosis* **18**, S3-S9 (2019).
6. Haliloglu, B. *et al.* Hypoglycemia is common in children with cystic fibrosis and seen predominantly in females. *Pediatr Diabetes* **18**, 607-613 (2017).
7. *Cystic Fibrosis: Diagnosis and Management.* (2017).
8. Larsen, A. *Management of Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus - June 2004.* (2004).
9. Kössler, T. *et al.* Impact of mixed meal tolerance test composition on measures of beta-cell function in type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)* **18**, (2021).
10. Anton-Păduraru, D. T. *et al.* An Update in Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Children and Adolescents. *Children* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/children10121879> (2023).
11. Zvereff, V. V., Faruki, H., Edwards, M. & Friedman, K. J. Cystic fibrosis carrier screening in a North American population. *Genetics in Medicine* **16**, 539-546 (2014).
12. Fibrosis Foundation, C. *2022 Patient Registry Annual Data Report.*
13. *2022 Annual Data Report.* www.ecfs.eu/ecfspr.
14. Hospital, R. B. *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis.* www.rbht.nhs.uk/childrencf.
15. Radlovic, N. Cystic fibrosis. *Srp Arh Celok Lek* **140**, 244-249 (2012).
16. Farrell, P. M. *et al.* Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *Journal of Pediatrics* **181**, S33-S44.e2 (2017).
17. Castellani, C. *et al.* European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *Journal of Cystic Fibrosis* vol. 8 153-173 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.01.004> (2009).
18. Ratjen, F. *et al.* Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* **1**, (2015).
19. Naehrig, S., Chao, C. M. & Naehrlich, L. Cystic fibrosis - Diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* **114**, 564-573 (2017).

20. Anwar, S. *et al.* Cystic Fibrosis: Understanding Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Mutation Classification and Modulator Therapies. *Advances in Respiratory Medicine* vol. 92 263-277 Preprint at <https://doi.org/10.3390/arm92040026> (2024).
21. Turcios, N. L. Cystic fibrosis lung disease: An overview. *Respir Care* **65**, 233-251 (2020).
22. *Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi 2024 Editörler Yasemin GÖKDEMİR Deniz DOĞRU ERSÖZ.*
23. Cantin, A. M., Hartl, D., Konstan, M. W. & Chmiel, J. F. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *Journal of Cystic Fibrosis* vol. 14 419-430 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.03.003> (2015).
24. Meoli, A. *et al.* Impact of CFTR Modulators on the Impaired Function of Phagocytes in Cystic Fibrosis Lung Disease. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 23 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms232012421> (2022).
25. Goss, C. H. Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* **40**, 792-803 (2019).
26. Waldhausen, J. H. T. & Richards, M. Meconium Ileus. *Clin Colon Rectal Surg* **31**, 121-126 (2018).
27. Sathe, M. & Houwen, R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* **16**, S32-S39 (2017).
28. Ley, D. & Turck, D. *DIGESTIVE OUTCOMES IN CYSTIC FIBROSIS*. (7601).
29. Van Der Doef, H. P. J., Kokke, F. T. M., Van Der Ent, C. K. & Houwen, R. H. J. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: Meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Current Gastroenterology Reports* vol. 13 265-270 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11894-011-0185-9> (2011).
30. Dana, J. *et al.* Cystic fibrosis-related liver disease: Clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies. *Journal of Hepatology* vol. 76 420-434 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.042> (2022).
31. Costaguta, G., Patey, N. & Álvarez, F. Cystic fibrosis liver disease in children - A review of our current understanding. *Arch Argent Pediatr* **121**, (2023).
32. Wilschanski, M. & Durie, P. R. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* vol. 56 1153-1163 Preprint at <https://doi.org/10.1136/gut.2004.062786> (2007).
33. Singh, V. K. & Schwarzenberg, S. J. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* **16**, S70-S78 (2017).
34. Kelly, A., Marks, B. E. & Stalvey, M. S. Endocrine Complications of Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine* vol. 43 773-789 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.06.013> (2022).
35. Yoon, J. C., Casella, J. L., Litvin, M. & Dobs, A. S. Male reproductive health in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* **18**, S105-S110 (2019).
36. CUI, X., WU, X., LI, Q. & JING, X. Mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in males with congenital bilateral absence of the vas deferens:

- Reproductive implications and genetic counseling (Review). *Mol Med Rep* **22**, 3587-3596 (2020).
37. Hughan, K. S., Daley, T., Rayas, M. S., Kelly, A. & Roe, A. Female reproductive health in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* **18**, S95-S104 (2019).
 38. Castellani, C. & Assael, B. M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cellular and Molecular Life Sciences* vol. 74 129-140 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2393-9> (2017).
 39. Rafeeq, M. M. & Murad, H. A. S. Cystic fibrosis: Current therapeutic targets and future approaches. *Journal of Translational Medicine* vol. 15 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1193-9> (2017).
 40. Moran, A. *et al.* Cystic fibrosis-related diabetes: Current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* **32**, 1626-1631 (2009).
 41. Kayani, K., Mohammed, R. & Mohiaddin, H. Cystic fibrosis-related diabetes. *Frontiers in Endocrinology* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00020> (2018).
 42. Putman, M. S. *et al.* Cystic Fibrosis-Related Diabetes Workshop: Research Priorities Spanning Disease Pathophysiology, Diagnosis, and Outcomes. *Diabetes Care* **46**, 1112-1123 (2023).
 43. Coderre, L., Debieche, L., Plourde, J., Rabasa-Lhoret, R. & Lesage, S. The Potential Causes of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.702823> (2021).
 44. Yi, Y. *et al.* Abnormal glucose tolerance in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* **194**, 974-980 (2016).
 45. Ode, K. L. *et al.* Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes* **11**, 487-492 (2010).
 46. Kelsey, R., Manderson Koivula, F. N., McClenaghan, N. H. & Kelly, C. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.1177/1179551419851770> (2019).
 47. Khare, S., Desimone, M., Kasim, N. & Chan, C. L. Cystic fibrosis-related diabetes: Prevalence, screening, and diagnosis. *J Clin Transl Endocrinol* **27**, (2022).
 48. Kelly, A. & Moran, A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis* vol. 12 318-331 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.02.008> (2013).
 49. Schmid, K., Fink, K., Holl, R. W., Hebestreit, H. & Ballmann, M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *Journal of Cystic Fibrosis* **13**, 80-85 (2014).
 50. Paglialunga, S., Guerrero, A., Roessig, J. M., Rubin, P. & Dehn, C. A. Adding to the spectrum of insulin sensitive populations for mixed meal tolerance test glucose reliability assessment. *J Diabetes Metab Disord* **15**, (2016).
 51. Sheikh, S. *et al.* Early-phase insulin secretion during mixed-meal tolerance testing predicts β -cell function and secretory capacity in cystic fibrosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* **15**, (2024).

52. Ruan, Y. *et al.* Mixed-meal tolerance test to assess residual beta-cell secretion: Beyond the area-under-curve of plasma C-peptide concentration. *Pediatr Diabetes* **20**, 282-285 (2019).
53. Ode, K. L. *et al.* Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *Journal of Cystic Fibrosis* **18**, S10-S18 (2019).
54. Moran, A. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **19**, 64-74 (2018).
55. Hirsch, I. B., Janci, M. M., Goss, C. H. & Aitken, M. L. Hypoglycemia in adults with cystic fibrosis during oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* vol. 36 Preprint at <https://doi.org/10.2337/dc12-1859> (2013).
56. Hicks, R., Marks, B. E., Oxman, R. & Moheet, A. Spontaneous and iatrogenic hypoglycemia in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol* **26**, (2021).
57. Moheet, A. *et al.* Hypoglycemia in cystic fibrosis: Prevalence, impact and treatment. *Journal of Cystic Fibrosis* **18**, S19-S24 (2019).
58. Kilberg, M. J. *et al.* Dysregulated insulin in pancreatic insufficient cystic fibrosis with post-prandial hypoglycemia. *Journal of Cystic Fibrosis* **19**, 310-315 (2020).
59. Kilberg, M. J. *et al.* Hypoglycemia and islet dysfunction following oral glucose tolerance testing in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **105**, 3179-3189 (2020).
60. Aitken, M. L. *et al.* Impaired counterregulatory responses to hypoglycaemia following oral glucose in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia* **63**, 1055-1065 (2020).
61. Lurquin, F., Buyschaert, M. & Preumont, V. Advances in cystic fibrosis-related diabetes: Current status and future directions. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* vol. 17 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102899> (2023).
62. Seaquist, E. R. *et al.* Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the american diabetes association and the endocrine society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **98**, 1845-1859 (2013).
63. Frost, F., Dyce, P., Nazareth, D., Malone, V. & Walshaw, M. J. Continuous glucose monitoring guided insulin therapy is associated with improved clinical outcomes in cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis* **17**, 798-803 (2018).
64. O'Riordan, S. M. P. *et al.* Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: A prospective cohort study. *Diabetes Care* **32**, 1020-1022 (2009).
65. de Aquino, C. S. B., Rodrigues, J. C. & da Silva-Filho, L. V. R. F. Routine spirometry in cystic fibrosis patients: impact on pulmonary exacerbation diagnosis and FEV1 decline. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* **48**, (2022).
66. Chan, C. L. *et al.* Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis - A practical guide. *Journal of Cystic Fibrosis* **18**, S25-S31 (2019).
67. Scully, K. J. *et al.* Continuous Glucose Monitoring and HbA1c in Cystic Fibrosis: Clinical Correlations and Implications for CFRD Diagnosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **107**, E1444-E1454 (2022).

68. Kutney, K., Kaminski, B. A., Casey, T., O’Riordan, M. A. & Gubitosi-Klug, R. Reproducibility of in-home CFRD screening using continuous glucose monitoring and mixed meal tolerance test. *J Clin Transl Endocrinol* **33**, (2023).
69. Shah, V. N. *et al.* Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **104**, 4356-4364 (2019).
70. Lages, M., Barros, R., Moreira, P. & Guarino, M. P. Metabolic Effects of an Oral Glucose Tolerance Test Compared to the Mixed Meal Tolerance Tests: A Narrative Review. *Nutrients* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.3390/nu14102032> (2022).
71. Forbes, S. *et al.* Comparison of metabolic responses to the mixed meal tolerance test vs the oral glucose tolerance test after successful clinical islet transplantation. *Clin Transplant* **32**, (2018).
72. Hall, M., Walicka, M., Panczyk, M. & Traczyk, I. Metabolic parameters in patients with suspected reactive hypoglycemia. *J Pers Med* **11**, (2021).
73. Harano, Y. *et al.* Development of Cookie Test for the Simultaneous Determination of Glucose Intolerance, Hyperinsulinemia, Insulin Resistance and Postprandial Dyslipidemia. *Endocrine Journal* vol. 53 (2006).
74. Danne, T. *et al.* International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* **40**, 1631-1640 (2017).
75. Shah, V. N. Limitations of Reporting Time Below Range as a Percentage. *Diabetes Technol Ther* **25**, 822-825 (2023).
76. Dave, D. *et al.* Improved low-glucose predictive alerts based on sustained hypoglycemia: Model development and validation study. *JMIR Diabetes* **6**, (2021).
77. Seo, W., Lee, Y. Bin, Lee, S., Jin, S. M. & Park, S. M. A machine-learning approach to predict postprandial hypoglycemia. *BMC Med Inform Decis Mak* **19**, (2019).
78. Fleischer, J., Hansen, T. K. & Cichosz, S. L. Hypoglycemia event prediction from CGM using ensemble learning. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare* **3**, (2022).
79. Steck, A. K. *et al.* Continuous Glucose Monitoring Predicts Progression to Diabetes in Autoantibody Positive Children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **104**, 3337-3344 (2019).
80. Clemente León, M. *et al.* Oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring to assess diabetes development in cystic fibrosis patients. *Endocrinol Diabetes Nutr* **65**, 45-51 (2018).
81. Finn, E. *et al.* Hypoglycemia in children and young adults with cystic fibrosis during oral glucose tolerance testing vs. continuous glucose monitoring. *Pediatr Pulmonol* **58**, 2495-2504 (2023).
82. Hameed, S. *et al.* Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care* **33**, 221-226 (2010).
83. Alexandre-Heymann, L. *et al.* Feasibility and accuracy of at-home glucose tolerance tests for cystic fibrosis related diabetes screening. *Journal of Cystic Fibrosis* **23**, 857-862 (2024).

ARAŞTIRMA DESTEK BEYANI

Bu alıŐmamızda, KF hastalarında sürekli glukoz izlemi yapılabilmesi için DEXCOM G6 sensörleri kullanılmıŐtır. Sensörlerin alınabilmesi için Bilimsel Araştırma Projeleri Komitesinden 60.000 TL tutarında destek alınmıŐtır. TTU-2023-11111 nolu projemizde desteklerinden dolayı Bilimsel Araştırma Projeleri Komitesine teŐekkürlerimizi arz ederiz.

Proje Yürütücüsü (Tez DanıŐmanı): Prof. Dr. Belma HALİLOĞLU

AraŐtırmacı (Tez ğrencisi): Tutku Nil ARAS





