

## KİSTİK FİBROZİSTE ENDOKRİNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

### ÖNEMLİ NOKTALAR

- KFBD, KF'te gelişebilen en önemli morbidite nedenlerinden birisidir.
- Poliüri, polidipsi, yeterli beslenme desteğine rağmen vücut ağırlığının artmaması, büyüme hızında düşme, pubertal gelişimin geri olması ve solunum fonksiyonlarında nedeni açıklanamayan bozulma gibi bulguları olan KF hastalarının diyabet açısından araştırılmasını gereklidir.
- KFBD tanısı diyabetin diğer tipleri için kullanılan kriterlerle konur.
- KFBD taraması için hastaların açlık kan şekerinin yıllık ölçülmesi ve akut hastalık, stres veya enfeksiyon durumlarında hastanede yatan hastalarda açlık ve tokluk kan şekeri takiplerinin yapılması önerilir.
- KFBD taraması amacıyla, açıklanamayan ozmotik semptomları olan, uygun beslenme önerilerine rağmen ideal vücut ağırlıklarına ulaşamayan ya da vücut ağırlıklarını koruyamayan, büyüme hızları düşük olan, gecikmiş pubertesi olan hastalarda OGTT yapılması önerilir.
- KFBD ve açlık hiperglisemisi olanlarda insülin verilmesi ve beslenmenin planlanması tedavinin temelini oluşturur.
- KFBD olup açlık hiperglisemisi olmayan veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda diyabet semptomları olmadıkça rutin insülin uygulaması önerilmez, ancak bu hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar riski arttığı için kan şekerlerinin periyodik bir şekilde taranması önemlidir.
- KF'te malnütrisyon ve büyüme geriliği ciddi bir sorundur. Bu nedenle, hastaların vücut ağırlığı özellikle adölesan çağda dikkatli bir şekilde izlenmelidir.
- KF'li hastalarda puberte gelişimi genellikle gecikmiştir; bunun nedeni primer endokrin bozukluğa değil beslenme yetersizliğine bağlıdır.
- KF hastalarının malnütrisyon ve puberte geriliğini önlemek için yeterli ve dengeli bir şekilde beslenmeleri çok önemlidir.
- KF'te azalmış kemik mineral dansitesi, kendini osteopeni ve osteoporoz şeklinde gösterir.

- Kemik kaybı erken çocukluk döneminde meydana gelir, adölesan ve erken erişkin çağda hızlanır.
- Bu komplikasyonu erkenden tanımak için KF'li hastalarda serum Ca, P, Vitamin D, PTH düzeylerinin yıllık ölçümü, gecikmiş puberteli olgularda seks steroidlerinin ölçümü, adölesan yaş grubu ve erişkin hastaların yıllık kemik mineral dansitesi ölçümü önerilir.
- Osteoporoz ve osteopeninin önlenmesi için kalsiyum ve D vitamini desteği önerilir.

Kistik fibrozisli (KF) hastaların yaşam süresi, tedavi ve hasta bakımındaki gelişmelere paralel olarak uzamış ve sonuçta solunum sistemi ve sindirim sistemi organlarının dışındaki diğer sistemler ile ilgili komplikasyonların tanısı, tedavisi ve izlemi gündeme gelmiştir. Bu komplikasyonlar arasında endokrinolojik komplikasyonlar oldukça önemli bir yere sahip olup kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet (KFBD), büyüme geriliği ve gecikmiş puberte ile kemik mineralizasyon bozukluğu en önemlileri arasında yer almaktadır [1].

### KF'e Bağlı Gelişen Diyabet

KF'li hastaların %85'inde pankreatik yetmezlik gelişmekte ve pankreatik enzim replasmanı gerektirecek derecede ekzokrin pankreas yıkımı söz konusu olmaktadır [2]. KFBD'nin temel nedeni hastalarda yıllar içerisinde pankreas hasarının artması ile beraber pankreas adacık hücrelerinin kaybı ve insülin eksikliğinin gelişmesidir. Pankreas ekzokrin dokusu, fibröz doku ve yağ dokusu ile yer değiştirmektedir. Bu hastaların otopsi bulguları arasında pankreas adacıklarında sayısal azalma, beta hücre kitlesinde azalma, yağ infiltrasyonu, fibrozis, alfa hücrelerinde azalma, pankreatik polipeptid salgılayan hücrelerde azalma ve amiloid yapıda bir polipeptid tespiti sayılabilir.

Hastalardaki diyabet ve glukoz intoleransının esas nedeni insülin yetmezliği olsa da glukoz metabolizması, beslenememe, akut veya kronik enfeksiyon, artmış enerji tüketimi, glukagon yetmezliği, malabsorpsiyon, anormal barsak geçiş zamanı, karaciğer disfonksiyonu, artmış solunum iş yükü gibi KF'e özgü bir takım faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler değişken olduğundan glukoz toleransı da zaman içinde dalgalanmalar gösterebilmektedir [1].

KFBD patogeneğinde özellikle akut enfeksiyonlar sırasında olmak üzere insülin direnci rol oynayabilmektedir. KF olup diyabetik olmayan hastaların büyük çoğunluğu insülin-duyarlı gibi gözükseler de bu hastalarda özellikle enfeksiyonlar sırasında geçici olarak insülin direnci gelişmektedir. İnsülin direnci gelişmesindeki diğer bir sebep ise ekzojen glukokortikoid tedavisidir. KF'li hastalar gebelik sırasında gelişen insülin direnci nedeniyle gestasyonel diyabet gelişimi açısından da artmış risk altındadırlar. Genel olarak KF'de genotip ile fenotip arasındaki ilişki çok kuvvetli olmasa da pankreatik patoloji için genotipik özellik yön belirleyici olabilmektedir [1].

KF hastalarda diyabet prevalansı ile ilgili veriler farklılık göstermektedir. Bunun nedeni hastaların bir kısmının sadece açlık kan şekeri ile izlenmesidir. Yalnızca açlık hiperglisemisi ile KFBD tanısının konması bir çok hastanın saptanmasını ve KF'teki gerçek diyabet prevalansının doğru belirlenmesini engellemiştir. KFBD'li hastaların yalnızca üçte birinde açlık hiperglisemisi tespit edilirken kalan üçte ikide açlık hiperglisemisi tespit edilmemektedir [1].

KFBD prevalansı yaş ile beraber artış göstermekte ve daha sıklıkla 20'li yaşlarda saptanır [3]. Genel olarak KFBD prevalansı %12-34 olarak tespit edilmiş olsa da bu rakamlar yaş ve etnik köken ile değişkenlik göstermektedir [4,5]. ABD ve Avrupa'da KF'li hastaların %5-6'sında KFBD geliştiği tahmin edilmektedir. Ancak rutin tarama testlerinin yeterli şekilde uygulanmaması nedeniyle gerçek prevalans çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir [1,6,7].

Moran ve arkadaşlarının KF'li hastalarda OGTT ile yaptıkları değerlendirmede 5-9 yaş grubunda %9, 10-19 yaş grubunda %26, 20-29 yaş grubunda %35 ve 30 yaş üzerinde %43 KFBD saptanmıştır. Aynı çalışmada bozulmuş glukoz toleransı 5-9 yaş grubunda %34, 10-19 yaş grubunda %38, 20-29 yaş grubunda %42 ve 30 yaş üzerinde %27 oranında tespit edilmiştir [8].

"American Diabetes Association" (ADA) KFBD'yi "diyabetin diğer spesifik tipleri" başlığı altında sınıflandırmaktadır. KFBD, tip 1 ve 2 diyabetin bazı özelliklerini gösterse de diyabetin ayrı bir şeklidir [1,9,10]. KFBD'in klinik özellikleri, bu özellikler açısından tip 1 ve tip 2 diyabet ile karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

KFBD bulguları genellikle silik olmakta, hastalık sinsi bir şekilde seyretmektedir. Poliüri, polidipsi, yeterli beslenme

me desteğine rağmen vücut ağırlığının artmaması, büyüme hızında düşme, pubertal gelişimin geri olması ve solunum fonksiyonlarında nedeni açıklanamayan bozulma gibi bulgular KF'li hastaların diyabet açısından araştırılmasını gerektirmektedir.

KF hastalarında glukoz kontrolünün bozulması ile solunum fonksiyonlarının bozulması arasında yakın bir ilişkinin varlığını bildiren çalışmalar vardır [8]. Vücut ağırlığında yeterli artış olmayan ve solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan KF'li hastaların diyabet tanısı almaları ve insülin tedavisine başlamalarıyla solunum fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir [11,12].

KFBD ortalama 18-21 yaşında, kızlarda ve özellikle delta F508 mutasyonu için homozigot olan hastalarda biraz daha sık görülmektedir [13]. Hastalar tip 1 diyabet için neredeyse tipik kabul edilen immünolojik serum belirteçleri ya da HLA-DR profili açısından negatiftirler [14]. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları KF'li hastalar için de söz konusudur. Retinopati prevalansı %5-16, nefropati prevalansı %3-16, nöropati prevalansı ise %5-21 olarak bildirilirken makrovasküler komplikasyon riskinde anlamlı bir yükseklik tespit edilmemiştir [7,15].

#### Tanı

KFBD tanısı diyabetin diğer tipleri için kullanılan kriterlerle konur [1]. Buna göre:

1. İki veya daha fazla ölçümde açlık plazma glukozunun  $\geq 126$  mg/dl bulunması
2. İki veya daha fazla ölçümde rastgele alınan glukoz değerinin  $\geq 200$  mg/dl bulunması
3. Açlık plazma glukozunun  $\geq 126$  mg/dl olması yanında rastgele alınan glukoz değerinin  $\geq 200$  mg/dl bulunması
4. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat glukoz değerinin  $\geq 200$  mg/dl bulunması tanı koydurucudur.

KF'li hastalar glukoz toleransına göre normal glukoz toleransı (NGT), bozulmuş glukoz toleransı (IGT), açlık hiperglisemisi olmayan KFBD ve açlık hiperglisemisi olan KFBD olmak üzere dört gruba ayrılır [6]. Tablo 2'de bu hasta gruplarının tanı kriterleri gösterilmiştir.

Başlangıçta hastalar insülin-duyarlı olup spektrumdaki yerleri insülin sekresyon kapasitelerine bağlı olarak değişmektedir. Akut enfeksiyon ya da glukokortikoid tedavi sırasında hastalar daha da fazla insülin-dirençli

**Tablo 1.** KFBD'in tip 1 ve tip 2 diyabetle karşılaştırılması

	Tip 1 DM	Tip 2 DM	KFBD
Başlangıç yaşı (yıl)	<20	>40	18-21
Vücut ağırlığına göre değerlendirme	Normal	Obez	Zayıf
İnsülin sekresyonu	Azalmış	Rölatif azalmış	Azalmış
İnsülin duyarlılığı	Azalmış	Çok azalmış	Azalmış
Otoimmün etioloji	(+)	(-)	(-)
Ketoasidoz	(+)	(-)	Nadir
Mikrovasküler komplikasyonlar	(+)	(+)	(+)
Makrovasküler komplikasyonlar	(+)	(+)	(-) ?

hale gelmekte ve spektrumun diyabet ucuna kaymaktadır. Söz konusu stres düzelince hastalar başlangıç noktalarına dönmektedirler. Başlangıç noktasında insülin tedavisi alan hastalarda akut hastalık sırasında insülin ihtiyacı hızlı bir şekilde artabilmekte, bazı hastalarda ise stres ve ya glukokortikoid tedavisi sırasında açlık hiperglisemisini önlemek amacıyla geçici olarak kısa süreli insülin tedavisine ihtiyaç duyulabilmektedir. Glukoz toleransları normal olan hastaların akut hastalık sırasında glukoz toleransları bozulabilir veya diyabet gelişebilir. Bu nedenle KFBD değerlendirmesi sırasında hastaların akut enfeksiyöz durumları da göz önünde bulundurulmalıdır [1].

### Tarama testleri

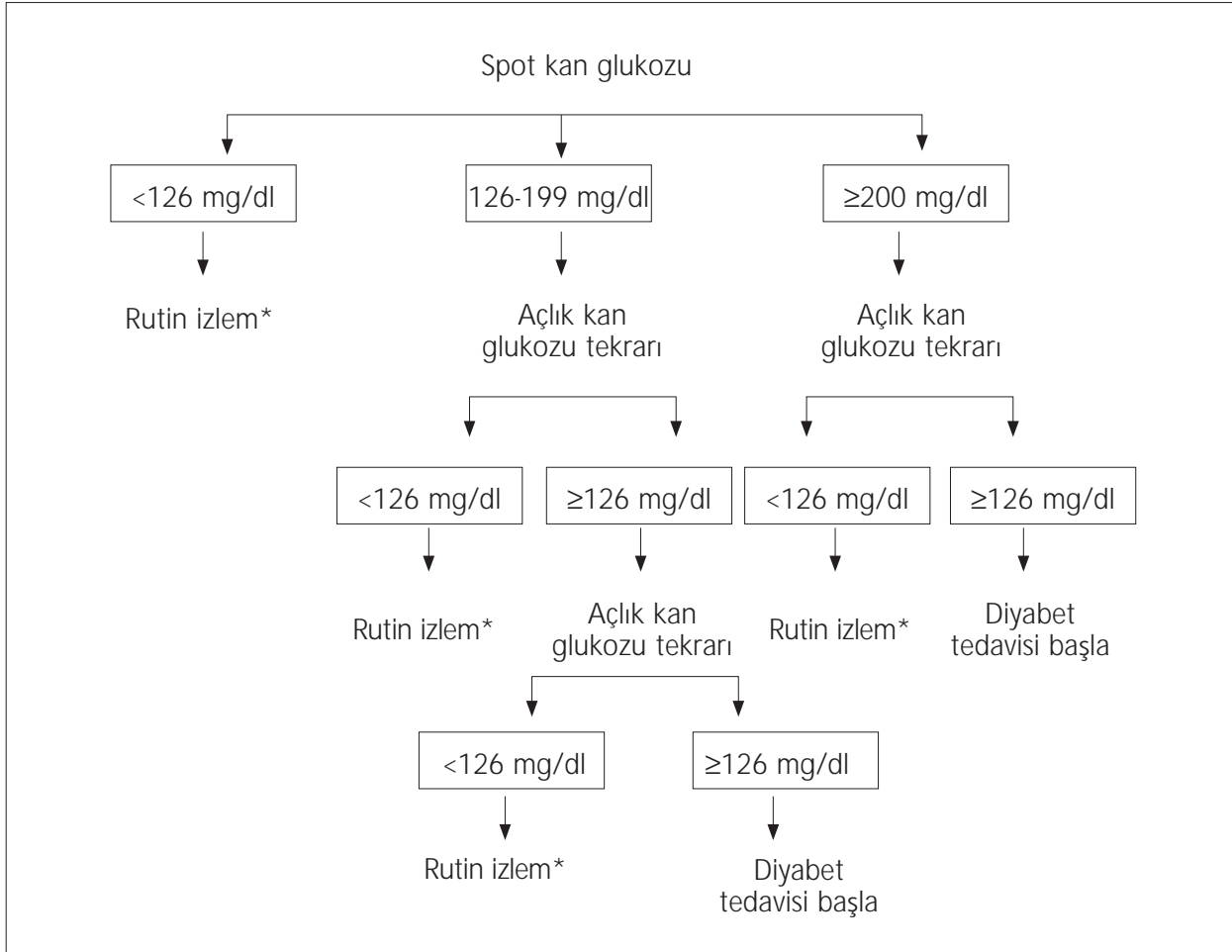
ADA açlık kan şekeri ölçümünü diyabette tarama testi olarak önermekte ve 126 mg/dl üzerindeki değerleri tanısal kabul etmektedir [8]. KF hastalarının rutin takiplerinde yıllık kan şekeri ölçümleri yapılmaktadır. Bu değer 126 mg/dl altında olması durumunda muhtemelen açlık hiperglisemisi bulunmamaktadır ve KFBD semptomları olmadıkça ek araştırmaya gerek kalmamaktadır. KF veya pankreas yetmezliği olan hastalarda KFBD taraması ile akım şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.

Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 1998 Consensus Konferansı'na göre; hastaların açlık kan şekerinin yıllık ölçülmesi ve akut hastalık, stres veya enfeksiyon durum-

**Tablo 2.** KF'li hastaların glukoz toleransına göre sınıflandırılması ve tanı kriterleri

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

NGT: Normal glukoz toleransı, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, KFBD: KF'e bağlı diyabet, OGTT: Oral glukoz tolerans testi



**Şekil 1.** KF ve pankreas yetmezliği olan hastalarda KFBD taraması (12)

\* Açlık hiperglisemisi olmayan ve açıklanamayan poliüri, polidipsi, uygun kalori alımına rağmen kilo kaybı, gecikmiş puberte bulguları olan ve büyüme hızı düşük olan hastalarda OGTT yapılmalıdır.

larında hastanede yatan hastalarda açlık ve tokluk kan şekeri takiplerinin yapılması önerilmektedir.

Diyabet tanısı alan hastaların izleminde sık kullanılan bir tetkik olmakla birlikte KFBD'de hemogloblin (Hb) A1c'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir [1,8]. Bazı çalışmalarda Hb A1c'nin yeni tanı alan KFBD hastalarında normal olduğu görülmüştür. Bunun nedeni henüz tam olarak bilinmese de KF hastalarındaki artmış kırmızı küre döngüsü ve Hb A1c düzeylerini yükseltebilecek hipergliseminin olmayışı yapılan spekülasyonlar arasındadır [7].

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) diyabet semptomu olup açlık hiperglisemisi olmayan hastalarda tanıda kullanılabilir en güvenilir testtir [8]. Bununla beraber ADA bu testin diyabet taramasında rutin kullanımını önermemekte sadece seçilmiş vakalara uygulanması gerektiğini belirtmektedir [8]. OGTT yapılması önerilen durumlar; açıklanamayan ozmotik semptomları olan, uygun beslenme önerilerine rağmen ideal vücut ağırlıklarına ulaşamayan ya da vücut ağırlıklarını koruyamayan, büyüme hızları düşük olan, gecikmiş pubertesi olan hastalar olarak bildirilmiştir [16].

Devamlı kan şekeri ölçümü sağlayan sistem ("Continuous glucose monitoring system") ile glukoz düzeylerindeki dalgalanmalar saptanabilmekte ve bu sistem tip 1 diyabet hastalarının yanı sıra KF olup diyabeti olmayan erişkinlerde de kullanılabilir [17].

Çocuklarda KFBD ile tip 1 diyabet ayırımı güç olmaktadır. KFBD tanısı alan hastalar diyabetin diğer etiyolojileri açısından da mutlaka araştırılmalıdır [7]. Otoantikörlerin saptanması tip 1 diyabet tanısında yardımcı olmaktadır.

KFBD hastaları, diyabet olmayan KF'li hastalarla karşılaştırıldıklarında vücut ağırlıkları çok daha düşük ve solunum fonksiyonları çok daha bozuk olmaktadır [6]. Yapılan prospektif bir çalışmada yaş, cinsiyet, başlangıç solunum fonksiyonları ve respiratuar patojenler bakımından benzer özellikte olan hastalardaki glukoz intoleransı ve insülin yetmezliğinin derecesi, solunum fonksiyonlarında kötüleşme hızı ile korele bulunmuştur [11]. Danimarka'da yapılan çalışmalarda insülin yetmezliği ile hastaların klinik durumu arasında bir sebep sonuç ilişkisi olduğunu destekler şekilde KF'li hastalarda diyabet gelişiminden seneler önce vücut ağırlığı ve solunum fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerin insülin tedavisi ile tersine çevrilebildiği gösterilmiştir [12,18]. KF'de akciğer enfeksiyonları, insülin yetmezliği ve kilo kaybı sonucunda protein katabolizması hızlanmakta ve bu durum da glukoz intoleransına katkıda bulunmaktadır [1].

## Tedavi

### KFBD ve açlık hiperglisemisinin ayaktan yönetimi

Doktor, diyabet eğitim hemşiresi, diyetisyen ve psikoloğun da içinde yer aldığı diyabet ekibinin takım çalışması esastır. Tedavinin hedefleri kısaca şu şekilde olmalıdır:

- Çocuk ve adölesanlarda normal büyüme ve gelişmenin, erişkinlerde ise ideal vücut ağırlığının korunmasının dahil olduğu optimum beslenmenin sağlanması ve korunması
  - Diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarını azaltabilmek için hipergliseminin kontrol altında tutulması
  - Ağır hipoglisemiden kaçınmak
  - Psikolojik, sosyal ve duygusal yönden yeterli bakım ve desteği sağlamak
  - Hastanın yaşam tarzı ve KF hastalığının gerektirdikleri bakımından mümkün olduğunca esnek olmak
- KFBD'te insülin verilmesi ve beslenmenin planlanması tedavinin temelini oluşturur [8].

**İnsülin tedavisi:** Hastanın ihtiyacı doğrultusunda farklı insülin planları verilebilir. Bu hastalarda bazal insülin ihtiyacı düşüktür. Postprandial hiperglisemileri önleyecek tedavi şemaları gereklidir. Bu durumda bazal insülin ihtiyacını karşılayacak insülinler ile (NPH insülin veya glargin) hızlı ya da kısa etkili insülinlerin kombine edildiği çoklu doz insülin uygulaması kullanılır [1,8]. Hızlı etkili insülinlerin kullanımı gıda alımında problem olan hastalarda yemekten sonra insülin verilme imkanı da sağlaması bakımından avantajlıdır. Bazal-bolus insülin verilmesine hastaların uyumu gayet iyidir. Bu tedaviyi uygulayan hastalar tüketeceği karbohidrat miktarına göre hızlı etkili insülin alır. Hastanın karbohidrat-insülin oranı diyet kayıtları ile belirlenir. Bu şekilde hastalar arzu ettikleri yemek miktarına göre bolus insülin yapma şansı bulurlar. Son yayınlar insülini pompa ile verilen KFBD'li hastalarda protein katabolizmasının düzeldiğine ait verileri içermektedir [19]. Bu konuda daha fazla tecrübeye gerek vardır.

**Beslenmenin düzenlenmesi:** KFBD hastalarında beslenmenin düzenlenmesi çok önemli olup uygulanan prensipler tip 1 ve tip 2 diyabette uygulanandan farklılık gösterir [7]. Bu hastaların ideal vücut ağırlıklarının altında olmaları ve malabsorpsiyon nedeni ile hastaların günlük aldıkları kalori ve yağ miktarı kısıtlanmaz. Tuz kayıpları olduğu için, tuz kısıtlanmaz; tuz alınmasının artırılması desteklenir. Beslenme planının karbohidrat içeriği kişinin

**Tablo 3.** KFBD ile tip 1 ve tip 2 diyabette beslenme planı karşılaştırılması

	KFBD	Tip 1 ve Tip 2 diyabet
Kalori/gün	Kısıtlanmaz, yüksek kalorili beslenme	Kısıtlı değil, dengeli beslenme
Protein	Kısıtlanmaz	Nefropati varsa kısıtlanır
Yağ	Yüksek (Günlük kalorinin %40'ı)	Kısıtlı (Günlük kalorinin <%30'u)
Karbohidrat	Bireysel değişir	Bireysel değişir
Sodyum	>4 gr/gün	<2,4 gr/gün
Vitamin ve mineral	Desteklenir	Destek gerekmez

yemek yeme alışkanlığı ve tercihleri doğrultusunda şekillendirilmelidir. Karbohidrat sayımı yöntemi KF'li hastaların değişkenlik gösteren iştahları nedeni ile tüketebildikleri miktara göre insülin verilmesini sağlar. KFBD'li hastalarda beslenme planı ve Tip 1,2 diyabetten farkları Tablo 3'te özetlenmiştir.

**İzlem:** KFBD'li hastalarda günde en az dört defa kan şekeri ölçümü önerilmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde olduğu gibi mikrovasküler komplikasyonlar açısından izlenmeleri gereklidir. Her muayenelerinde kan basıncı ölçümü yapılır. Retinopati açısından yıllık göz kontrollerinin ve nefropati açısından mikroalbuminüri izlemi yapılmalıdır [1]. KFBD'li hastalarda akut enfeksiyon sırasında artan periferik insülin direnci nedeni ile insülin gereksinimi artmaktadır. Bu nedenle bu dönemde kan şekeri ölçümleri düzenli yapılmalı ve insülin dozlarında gerekli artırma sağlanmalıdır. Enfeksiyon düzeldikten sonra eski insülin dozlarına inilmesi gerekmektedir.

#### **KFBD ve açlık hiperglisemisinin hastanede yatarken yönetimi**

**İnsülin tedavisi:** Akut hastalık sırasında KF'li hastalarda insülin direnci olmakta ve bu hastalar hiperglisemi geliştirmeye yatkın olmaktadır. Hastaların bu sırada diyabet açısından taranması önemlidir. Açlık hiperglisemisinin 48 saatten daha uzun sürdüğü durumlarda insülin tedavisi genel olarak önerilmektedir. Akut hastalık sırasında insülin gereksinimi genellikle fazla olmaktadır ve glukoz düzeylerini kontrol altında tutmak için yakın takip ve hiperglisemi için uygun tedavi verilmesi gerekmektedir. Bazen hastalardaki beklenmedik bir şekilde gelişen insülin ihtiyacındaki artış akut bir hastalığın habercisi olarak değerlendirilebilmektedir. Bu gibi durumlarda insülin dozları kan şekeri değerlerine göre hızlı bir şekilde arttırılmalı ve fiziksel stres ortadan kalktığı anda veya azaldığında derhal eski dozlara düşülmelidir [1].

#### **KFBD olup açlık hiperglisemisi olmayan veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların yönetimi**

Açlık hiperglisemisi olmayan KFBD hastalarının tedavileri ile ilgili elde sınırlı veri olması nedeniyle bu konuda kesin bir rehber bulunmamaktadır. Diyabet semptomları olmadıkça rutin insülin uygulaması önerilmemektedir [8]. Hastalar mikrovasküler komplikasyonlar açısından artmış risk altında olduklarından bu hastaların da diyabet açısından rutin bir şekilde taranmaları gerekmektedir. Bu hastalar açlık hiperglisemi gelişimi açısından da artmış risk altında olduklarından kan şekerklerinin periyodik bir şekilde taranması önemlidir. Bu hastaların günde en az dört defa ayda da en az bir gün olacak şekilde kan şekerklerini ölçmeleri önerilmektedir [1].

KF olmayan hastalarda bozulmuş glukoz toleransının mikrovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörü olduğu yönünde kanıt mevcut olmasa da [20]. KF'li ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda diyabet gelişme riski glukoz toleransı normal olan hastalara göre daha belirgin şekilde artmıştır [21].

#### **Büyüme Geriliği ve Gecikmiş Puberte**

KF hastalarında malnütrisyon ve büyüme geriliği hala ciddi bir sorun oluşturmaktadır [6]. Yaşa göre vücut ağırlığının persantilleri değerlendirildiğinde KF'li hastaların %20'sinin vücut ağırlığı 5 persentilin altındadır [1]. Hastaların yaşa göre boyları değerlendirildiğinde %17'sinin boy uzunluklarının 5 persentilin altında olduğu bildirilmektedir [21].

Hastaların vücut ağırlığı özellikle adölesan çağda dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Bu dönemde akciğer enfeksiyonlarında bir artış olabilmekte, eşlik eden diyabet ya da karaciğer hastalığı beslenme yönetimini daha karışık hale getirebilmektedir. Kronik sistemik hastalığa bağlı olarak KF'li hastalarda puberte gelişimi genellikle gecikmiştir. Büyüme ve puberte gelişiminin geriliği primer endokrin bozukluğa değil beslenme yetersizliğine bağlıdır.

Büyüme geriliği ve puberte gecikmesi aynı zamanda psikososyal stres de yaratabilmektedir. Kistik fibroziste boy kısalığı ve puberte gecikmesinin nedenleri arasında; yetersiz kalori alımı, yetersiz pankreas enzim desteği, kronik inflamasyon, gastroözefageal reflü, hepatobiliyer hastalık ve kronik sistemik glukokortikoid kullanımı sayılabilir. KF hastalarında düşük vücut ağırlığının özellikle kötü pronoz ve kötü klinik seyir ile ilişkili olduğu bilinmektedir bu nedenle bu hastalarda kilo alımını ve büyümeyi iyileştirecek tedaviler özellikle önemlidir [22]. KF'li her çocuk ve adölesandaki ortak hedef bu çocukların normal büyüme ve gelişmelerine olanak sağlamak olmalıdır. Bu amaç doğrultusunda hastalar yeterli ve dengeli bir şekilde beslenmelidirler [1].

KF'li kız ve erkeklerde gecikmiş puberte oldukça siktir [23]. Bu konuda malnütrisyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Pubertal erkek ve kız KF hastalarında hipotalamik pituitar aks üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda serum gonadotropinlerinin ve seks steroidlerinin pubertal artışlarında gecikme olduğu bunun da üreme sisteminin geç olgunlaşmasıyla ilgili olabileceği belirtilmektedir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda esansiyel yağ asit eksikliği olduğu bunun da pubertal gecikme ile ilgili olabileceği düşünülmektedir [24].

KF'li erkek hastaların büyük çoğunluğunda (%98) bilateral vas deferans yokluğu, veya atrofisi olabilmektedir. İzole konjenital bilateral vas deferans atrofisinin KF'in bir fenotipik özelliği olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda izole konjenital bilateral vas deferans atrofisi bulunan hastaların %70'inde KFTR geninde mutasyon olduğu saptanmıştır [25]. Son çalışmalarda ise KFTR geninin spermatogenez veya sperm maturasyonu için önemli olabileceği tespit edilmiştir. KF'li erkek hastalardan yapılan testis biyopsilerinde histolojik olarak hem normal hem de azalmış spermatogenez gösterilmiştir. Günümüzde KF'li erkek hastalar birtakım mikrocerrahi yöntemlerle baba olabilmektedirler. Mikrocerrahi olarak epididimden sperm aspirasyonu (MESA) veya perkütan olarak epididimden sperm aspirasyonu (PESA) intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile kombine edilerek fertiliteye yardım edilmektedir.

KF'li kız hastalarda kronik hastalık, koyulaşmış servikal mukus sekresyonu ve anovuluar menstrual siklus nedenleriyle azalmış fertilitate söz konusu olabilmektedir. Delta F508 mutasyonu açısından homozigot olan ve OGTT sonuçları patolojik olan kızlarda menarş yaşının geç olduğu tespit edilmiştir.

KF'li kız hastalarda gebelik hala tıbbi bir tartışma konusudur [24]. Daha önceki yıllarda bu hastalardaki gebelik oranının düşük, düşük, prematürite ve ölü doğum insidansının artmış olması ile morbiditenin yüksek olduğu kabul edilirken, günümüzde uygun tıbbi bakımın verilmesi ve hastaların primer hastalıkları bakımından klinik olarak iyi durumda olmaları durumunda KF'li hastaların gebelikleri sırasında kötüleşme risklerinin düşük olduğu bildirilmektedir [26]. Bununla beraber erken doğum KF'li gebeler için bir risk faktörü olmaya devam etmektedir.

### Kemik Mineralizasyon Bozukluğu

KF'li çocuk ve erişkin hastalarda beslenme desteği ne kadar iyi sağlanmaya çalışılsa da hastalar yetersiz kemik mineralizasyonu ile karşı karşıya kalabilmektedirler [27]. Azalmış kemik mineral dansitesi ise sıklıkla osteopeni ve osteoporoz şeklinde kendini göstermektedir. Bu durum özellikle son zamanlarda KF'in ciddi bir komplikasyonu olarak tanınmaya başlanmıştır [1]. KF ile ilişkili kemik hastalığının erken çocukluk yıllarında başladığı bilinmektedir [28].

Normalde kemik yapımı ve yıkımı bir denge halindedir. Ancak KF'li hastalarda bu denge yıkım yönünde bozulmuştur. Kemik kitlesi özellikle adölesan dönemde artış gösterir ve bu dönem sonunda en yüksek düzeye ulaşır. Çocuk ve adölesan yaş grubunda bu kazanımı sağlayamayan tüm hastalar osteoporoz gelişimi açısından risk altındadır. Bu nedenle KF'te kemik kaybı erken çocukluk döneminde meydana gelmekte, adölesan ve erken erişkin çağda ise hızlanmaktadır [29].

Kemik mineral dansitesinin -2.5 SD'un altında olması osteoporoz, -1 SD ile -2.5 SD arasında olması ise osteopeni olarak tanımlanmaktadır. KF hastalarının farklı yaşlarda ve hastalığın farklı evrelerde olması, değerlendirme tekniklerinin farklı olması sebebiyle bu hastalardaki osteoporoz ve osteopeni prevalansını tanımlamak oldukça güç olmaktadır. Erişkin KF hastalarında gerek osteopeni gerek osteoporoz şeklindeki azalmış kemik dansitesi prevalansı yapılan çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur [30,31]. Klinik olarak stabil erişkin KF hastalarında osteoporoz prevalansı %20-31, osteopeni prevalansı ise %31-51 olarak tespit edilmiştir [30,32]. Akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilen ağır akciğer hastalığı olan hastaların hemen hemen hepsinde kemik mineral dansitesinde bir miktar düşüklük olmakla beraber bu hastaların %45'inde anlamlı derecede osteoporoz tespit edilmiştir. Akciğer transplantasyonu sonrasında ise osteoporoz prevalansı %70'lere kadar çıkabilmektedir [33]. KF'li çocuk ve adölesanlardaki osteoporoz prevalans çalışmaları erişkinlere göre daha az sayıdadır. Yapılan bir çalışmada lomber vertebra için ortalama z skoru 5-8 yaş

grubunda -0,39, 8-12 yaş grubunda -0,99, 12-18 yaş grubunda -1,69 olarak tespit edilmiştir [29].

Osteoporoz erişkin hayata kadar belirgin olarak ortaya çıkmasa da çocukluk ve adölesan dönemlerinde gelişmeye başlamaktadır. Puberte sırasında erişilen zirve kemik kitlesi bir hastanın hayatı boyunca olumsuz klinik etkiler ortaya çıkmadan daha ne kadar süre kemik kaybedebileceği konusunda fikir vermektedir. KF hastalarında azalmış kemik mineralizasyonu etiyolojisi, tedavisi ve korunması ile ilgili olarak elde fazla veri olmasa da bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Çocuk, adölesan ve genç erişkin KF'li hastalarda yapılan çalışmalarda bu hastalardaki azalmış kemik mineral dansitesi gösterilmiştir. Bununla beraber pankreas yetmezliği olup hafif-orta şiddette akciğer hastalığı olan KF'li hastalarda kırık riskinin artmadığı, esas olarak ilerleyen hastalık ile beraber kortikosteroid kullanımının artması ve fizik aktivitenin azalması ile ilişkili kırık riskinin arttığı bildirilmektedir [34]. Eşleştirilmiş normal kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında bu hastaların toplam vücut kemik mineralizasyonlarında yaklaşık olarak %20'lik bir eksiklik söz konusu olabilmektedir [27]. KF'li genç hastalar kemik minerallerini beklendiği hızda kazanamamakta ve zirve kemik kitlesine ulaşamamakta ve bunun sonucunda da erişkin hayata düşük kemik mineral dansiteleri ile girmektedirler. KF'te kemik mineral dansitesinin azalma nedenleri Tablo 4'te gösterilmiştir [27,30,32].

KF'li erişkin hastalarda görülen en sık kemik kırığı vertebra kompresyon kırıklarıdır. Bunu kaburga kırıkları takip etmektedir. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KF ve osteoporozu olan hastalarda vertebra kırığı riski 100 kat, kaburga kırığı riski ise on kat artmış olarak tespit edilmiştir. 2002 senesinde Kistik Fibrozis Vakfı Kemik Sağlığı Konsensus Konferansı'na göre KF'li hastalarda serum Ca, P, Vitamin D, PTH düzeylerinin yıllık ölçümü; gecikmiş puberteli olgularda seks steroidlerinin ölçümü; adölesan yaş grubu ve erişkin hastaların yıllık kemik mineral dansitesi ölçümü önerilmektedir.

Osteoporoz ve osteopeninin ortaya çıkmadan önce önlenmesi önemlidir. Kemik sağlığının normal olabilmesi için öncelikli olarak büyüme ve gelişme döneminde maksimum zirve kemik kitlesini kazanmak gerekmektedir. Bu

**Tablo 4.** KF'te kemik mineral dansitesinde azalma nedenleri

- D vitamini malabsorpsiyonu
- Kalsiyum malabsorpsiyonu
- Malnütrisyon
- Fizik aktivite azlığı
- Glukokortikoid tedavisi
- Puberte gecikmesi
- Akut ve kronik akciğer inflamasyonu
- Düşük düzeyde erişkin seks hormon düzeyleri
- Azalmış ağırlık taşıma aktivitesi

**Tablo 5.** Amerikan Bilim Akademisi'nin osteoporoz ve osteopeninin önlenmesinde beslenme desteği önerileri

	Önerilen
Kalsiyum	Yenidoğan-1 yaş: 200-300 mg/gün 1-3 yaş: 500 mg/gün 4-8 yaş: 800 mg/gün 9-18 yaş: 1300 mg/gün 19-50 yaş: 1000 mg/gün
D vitamini	800-1000 U/gün
Egzersiz	Fizik aktivite
Seks steroidleri	Östrojen ve testosteron tedavisi
Büyüme hormonu	Rutin kullanılmamaktadır

amaçla KF'li hastalarda yeterli ve dengeli beslenme ile enfeksiyon kontrolü sağlanmalıdır. Diyetle yeterli miktarda kalsiyum ve vitamin D alınmalıdır. Vitamin D emilimi yetersiz olsa da hastalar arasında değişkenlik göstermektedir. Standart dozlarda vitamin D alımı hastaların pek çoğunda normal vitamin D depolarının idame ettirilmesinde etkili olmayabilir. Amerikan Bilim Akademisi'nin önerileri Tablo 5'te gösterilmiştir. Suda eriyen vitamin D'nin (calcitriol) yağda çözünebilir vitamin D'den daha etkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Seks hormonu eksikliği olan hastalarda östrojen ve testosteron replasman tedavisinin standart hale getirilmesi belirtilmektedir [1].

Pamidronat'ın stabil KF'li hastalar ile akciğer transplantasyonu sonrasında izlenen KF'li erişkin hastalarda kemik mineral dansitesini artırdığı gösterilmiştir [35,36]. Ancak üç ayda bir intravenöz şekilde verilme gerekliliği kullanımını güçleştirmektedir. Oral bifosfonatlar kullanım açısından daha uygundur. Ancak ösefageal lezyon geliştirme riski taşıdıkları için gastroösefageal reflü açısından yüksek riskli olan KF'li hastalarda kullanımları problemlili olabilmektedir [1]. Yine de KF'li hastalarda oral bifosfonatların 2-3 yıl süreyle kullanılmasının kemik mineralizasyonunda artış ile sonuçlandığı bildirilmiştir [37].

Büyüme hormonunun linear büyümeyi uyardığı bilinmektedir [38]. Büyüme hormonu tedavisi kronik böbrek hastalığı gibi temelinde büyüme hormonu eksikliği olmayan hastalıklarda kullanılmış ve anabolik etkisinden yararlanılmıştır [39]. KF'te de bu tedavi ile hastaların büyüme ve klinik izlemleri üzerinde olumlu etkilerin saptandığı ileri sürülmektedir. Bu tedavi ile hastaların büyüme hızı ve vücut ağırlığında artış, pulmoner fonksiyonlarında iyileşme, hastaneye yatış sıklığında azalma ve kemik kitlesinde artış sağlandığı kısa süreli çalışmalarla gösterilmiştir [22]. Özellikle uygun ve önerilen beslenme desteğine rağmen yeterli kilo alımı ve boy uzaması olmayan KF'li hastalarda büyüme hormonu tedavisinin uygulanabileceği bununla beraber bu konuda daha fazla deneyim sonuçlarına ihtiyaç olduğu bildirilmektedir [22]. KF'li hastalarda osteoporoz tedavisi için büyüme hormonu verilmesi rutin uygulamaya girmemiştir.

## KAYNAKLAR

- Moran A. Endocrine complications of cystic fibrosis. *Adolescent Medicine* 2002; 13: 145-59.
- Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow up exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 563-8.
- Langg S, Hansen A, Thorsteinsson B, et al. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five-year prospective study. *Br Med J* 1995; 311: 655-9.
- Langg S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Pediatr* 1994; 83: 849-53.
- Dean M, Santis G. Heterogeneity in the severity of cystic fibrosis and the role of CFTR gene mutations. *Hum Genet* 1994; 93: 364-9.
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 1998 Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 1999.
- Riggs A, Seaquist E, Moran A. Guidelines for the diagnosis and therapy of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1999; 5: 378-83.
- Moran A, Hardin D, Rodman D, et al. Diagnosis, screening and management of CFRD: A consensus conference report. *Diabetes Research and Clinical Practise* 1999; 45: 61-73.
- Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab* 2005; 31: 221-32.
- Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133: 10-7.
- Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in cystic fibrosis patients correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 891-5.
- Langg S, Thorsteinsson B, Nerup J, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: Effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatrica* 1994; 83: 849-53.
- Rosenecker J, Eicher I, Kühn L, et al. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 127: 441-3.
- Langg S, Thorsteinsson B, Pociot F, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr* 1993; 82: 150-4.
- Langg S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, et al. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatrica* 1994; 83: 72-7.
- Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999; 28: 787-800.
- Jefferies C, Solomon M, Perlman K, et al. Continuous glucose monitoring in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147: 396-8.
- Langg S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 684-7.
- Sulli N, Bertasi S, Zullo S, Shashaj B. Use of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with cystic fibrosis related diabetes: Three case reports. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 237-40.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: S5-20.
- Hardin DS, Ferkol T, Ahn C, et al. A retrospective study of growth hormone use in adolescents with cystic fibrosis. *Clinical Endocrinology* 2005; 62: 560-6.
- Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, et al. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis:

- Results of a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2001; 139: 636-42.
23. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC, et al. Amenorrhoea in cystic fibrosis. *Clin Endocrin* 1987; 26: 187-95.
  24. Johannesson M, Landgren BM, Csemiczky G, et al. Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. *Human Reproduction* 1998; 13: 2092-7.
  25. Chillon M, Casals T, Mercier B. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332: 1475-80.
  26. FitzSimmons SC, Fitzpatrick S, Thompson B. A longitudinal study of the effects of pregnancy on 325 women with cystic fibrosis. 10th North American Cystic Fibrosis Conference. *Pediatr Pulmonol (Suppl)* 1996; 13: 99-101.
  27. Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 80-4.
  28. Boyle MP. Update on maintaining bone health in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 453-8.
  29. Henderson RC, Specter BB. Kyphosis and fractures in children and young adults with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 125: 208-12.
  30. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000; 55: 798-804.
  31. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 961-7.
  32. Merkel PA, Herlyn K, Lapey A, et al. Osteoporosis in adults with cystic fibrosis. *Ped. Pulmonol (Suppl)*. 1999; 19: 294.
  33. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996; 109: 1176-83.
  34. Rovner AJ, Zemel BS, Leonard MB, et al. Mild-moderate cystic fibrosis is not associated with increased fracture risk in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 147: 327-31.
  35. Haworth CS, Selby PL, Adams JE, et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 314-6.
  36. Aris RM, Lester GE, Renner JB, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 941-6.
  37. Conway SP, Oldroyd B, Morton A, et al. Effect of oral bisphosphonates on bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Thorax* 2004; 59: 699-703.
  38. Tanner JM, Hughes PCR, Whitehouse RH. Comparative rapidity of response of height, limb muscle, and limb fat to treatment with human growth hormone in patients with and without growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol* 1977; 84: 681-96.
  39. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, Keizer Schrama SM, et al. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in pre-pubertal children with chronic renal failure. *Lancet* 1991; 338: 585-90.