



# Şanlıurfa İlindeki Ter Testi Sonucu Şüpheli Olan ve Klinik Ön Tanısı Kistik Fibrozis Olan Hasta Gruplarındaki CFTR Gen Mutasyonlarının Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile İncelenmesi

Examination of CFTR Gene Mutations in Patient Groups with Borderline Sweat Test and Clinical Preliminary Diagnosis of Cystic Fibrosis by Next-Generation Sequencing Method in Şanlıurfa Province

Evren Gümüş

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Cite this article as: Gümüş E. Examination of CFTR Gene Mutations in Patient Groups with Borderline Sweat Test and Clinical Preliminary Diagnosis of Cystic Fibrosis by Next-Generation Sequencing Method in Şanlıurfa Province. JAREM 2019; 9(2): 86-90.

## ÖZ

**Amaç:** Kistik Fibrozis (KF) günümüzde 1/20-25 taşıyıcı frekansı ve 1/2500-3300 görülme oranı ile, beyaz ırktaki otozomal resif geçiş gösteren ölümcül hastalıklar içerisinde ilk sırada yer almaktadır. KF, klor geçirgen transmembran kanal olarak da bilinen kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu açığa çıkmaktadır. Mutasyonların dağılım oranları hasta grupları arasında ve bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Bu çalışmada Şanlıurfa ilinde ter testi şüpheli olan ve klinik ön tanısı KF olan bireyler mutasyon dağılımları açısından incelenmiştir.

**Yöntemler:** Ter testi sonucu şüpheli olan 40 hasta ve klinik ön tanısı KF olan 62 hasta yeni nesil sekanslama yöntemi ile CFTR gen mutasyonları açısından değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** 40 bireyin yer aldığı ter testi sonucu şüpheli olan hasta grubunda; 11 birey heterozigot (%27,5), 1 birey compound-heterozigot (%2,5) ve 28 birey de homozigot (%70) mutasyona sahip olarak değerlendirildi. 62 bireyin yer aldığı klinik ön tanısı KF olan grupta; 16 birey heterozigot (%25,8), 3 birey compound heterozigot (%4,8) ve 13 birey homozigot (%21) mutasyona sahip olarak değerlendirildi. En sık gözlenen mutasyonlar ise I148T ve ΔF508 olarak bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamız hem ter testinin tanısıl değerinin klinik değerlendirmeden daha önemli olduğunu hem de ter testi sonucu şüpheli olan bireylerin zaman kaybetmeden araştırılması gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kistik fibrozis, yeni nesil sekanslama, ter testi, mutasyon

## ABSTRACT

**Objective:** Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive mortal disease in the Caucasians. Its prevalence is 1/2500-3300, and its carrier frequency is 1/20-25. A mutation at the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, which is also known as chlorine permeable transmembrane channel, results in CF. There is a difference in the distribution of patients between patient groups and regions. This paper aimed to investigate the mutation dispersion in the state of Şanlıurfa in patients who have borderline sweat test results or a clinic suspicion of CF.

**Methods:** A total of 40 patients with borderline sweat test results (first group) and 62 patients with clinically suspected CF (second group) were investigated by next-generation sequencing for CFTR gene mutations.

**Results:** In the first group, 11 heterozygous (27.5%), 1 compound heterozygous (2.5%), and 28 homozygous (70%) mutations were determined. In the second group, 16 heterozygous (25.8%), 3 compound heterozygous (4.8%), and 13 homozygous (21%) mutations were determined. The most frequent mutations were I148T and ΔF508.

**Conclusion:** Our research concludes that the sweat test is more important than clinical suspicion, and every patient with borderline sweat test should be immediately investigated.

**Keywords:** Cystic fibrosis, next-generation sequencing, sweat test, mutation

ORCID ID of the author: E.G. 0000-0001-9932-0730.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Evren Gümüş,  
E-posta / E-mail: evreng@ymail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 25.05.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 24.07.2018  
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.  
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
DOI: 10.5152/jarem.2019.2176

## GİRİŞ

Yaklaşık 80 yıl önce, New York şehrindeki 49 hastada Dorothy Andersen tarafından tanımlanan Kistik Fibrozis (KF; MIM# 219700), günümüzde 1/20-25 taşıyıcı frekansı ve 1/2500-3300 görülme oranı ile, beyaz ırktaki otozomal resif geçiş gösteren ölümcül hastalıklar içerisinde ilk sırada yer almaktadır. Hastalıkta cinsiyet baskınlığı gözlenmez. KF, birçok organ ve sistemi etkileyerek mortalite ve morbiditeye neden olur. Moratlitenin en önemli nedeni bronşektazi, küçük havayolu obstrüksiyonları ve enfeksiyonlara bağlı progresif akciğer hasarıdır. En önemli morbidite nedenleri ise; epitelyal hücre disfonksiyonuna bağlı ekzokrin pankreas yetmezliği, bilier siroz ve vas deferens yokluğuna bağlı infertilitedir. KF, klor geçirgen transmembran kanal olarak da bilinen aniyon transportunda ve mukosilyer klirensde görevli kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu açığa çıkmaktadır (1-5). CFTR yaklaşık 190 kb'lık genomik DNA dizisi içeren, 27 ekzondan oluşan, 7. kromozomun uzun kolunda yer alan bir genidir (6). CFTR geninde 2000'in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır, bu mutasyonlar içerisinde en sık missense ve nonsense mutasyonlar gözlenirken, tek başına en sık gözlenen mutasyon ise Phe508del mutasyonudur (1). CFTR mutasyonları protein fonksiyonuna olan etkilerine göre altı ayrı grupta incelenir (7). Sınıf I mutasyonlarda (Gly542X, Trp1282X ve Arg553X) protein yapımı gözlenmez. En sık gözlenen mutasyon olan Phe508del mutasyonunun da yer aldığı sınıf II mutasyonlarda ise (Asn1303Lys ve Arg560Thr), endoplazmik retikulumda yanlış katlanan proteinlerin, proteozomlarda degradasyonu gözlenir. Sınıf III mutasyonlarda ise (Gly551Asp, Gly178Arg ve Gly551Ser) kanal regülasyonu bozulmuştur. Sınıf I, II, III mutasyonlarda CFTR fonksiyonu rezidüel düzeyde bile olmadığından, bu sınıflardaki mutasyonlara sahip bireyler ağır fenotipik etkilenme gösterir. Sınıf IV mutasyonlarda (Arg117His, Arg347Pro ve Arg117Cys) ise patojenite, azalmış iyon akışı sonucu oluşur. Sınıf V (2789+5G→A, 3120+1G→A ve 3849+10kbC→T) ve VI (4326delTC, Gln1412X ve 4279insA) mutasyonlarda ise sırasıyla; azalmış mRNA miktarı ve plazma membran instabilitesi patojeniteden sorumludur (8). Sınıf IV, V, VI mutasyonlarda ise fonksiyonel CFTR proteini bulunması nedeniyle fenotipik olarak daha ılımlı bir tablo olduğunu söylemek mümkündür (1). Bu nedenle KF hastasında gözlenen mutasyona göre, hastalığın şiddeti, kliniğe yansıyan özellikleri ve progresyonu tahmin edilebilir.

Hastalığın erken dönemde tanımlanması çok önemlidir. Bu nedenle 01.01.2015 tarihinden itibaren ülkemizde de yenidoğan tarama programına dahil edilmiştir. Doğumdan sonra topuktan alınan kan örneğinde immün reaktif tripsinojen (IRT) ölçümü yapılır. Sonucun referans değer aralığından yüksek çıkması durumunda test tekrarlanır. Tekrarlanan test sonucunun da yüksek bulunması halinde, hastalık şüphesi olan bebek, ülkemizdeki ter testi yapılan merkezlerden birine yönlendirilir. Ter testi sonucunun >60 mmol/L olması durumunda hasta CFTR gen analizine yönlendirilir (9). Ter testi sonucunun 30-60 mmol/L olması durumunda ise birey dikkatlice değerlendirilmeli ve uzun süreli bir takip programına dahil edilmeli ya da CFTR gen mutasyon analizi ile araştırılmalıdır, çünkü yaşamın erken yıllarında asemptomatik olarak seyreden klinik, ilerleyen yıllarda KF fenotipine dönüşebilir. Bu bireyler genellikle sınıf IV, V, VI mutasyonlara sahip olan rezidüel CFTR aktivitesi gözlenen bireylerdir. Bu durum bazı kaynak-

larda kistik fibrozis-metabolik sendrom olarak ifade edilmektedir (10). Kistik fibrozis mutasyonlarının sıklık dağılımları ülkeden ülkeye hatta aynı ülke içinde bile büyük farklılıklar göstermektedir, bu nedenle bölgesel veriler ışığında 19, 23, 36, 97 ve 188 adet farklı mutasyonu tarayan çeşitli ticari kitler geliştirilmiştir (11). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) ile Amerikan Tıbbi Genetik Derneği (ACMG) üreme çağına gelmiş bireylerin 23 mutasyon içeren panel test ile taranmasını önermektedir (12). Bu panel testin mutasyon tespit etme oranı Avrupa halkları üzerinde yapılan bir araştırmada %49-94 oranında bulunmuştur (13). Ülkemizde yapılan 36 farklı mutasyonu araştıran panel testte bu oran %75 olarak tespit edilmiştir (14). Taranan mutasyonların farklılığına ek olarak farklı moleküler yöntemler de mutasyon analizi için kullanılmaktadır; en sık kullanılanlar: allel spesifik oligonükleotid (ASO), reverse dot-blot hibridizasyon (RDB), amplifikasyon refraktör mutasyon sistem (ARMS), oligonükleotid ligasyon assay (OLA) ve yeni nesil sekanslama (NGS)'dir (5). Bu çalışmada Şanlıurfa ilinde ter testi sonucu şüpheli (30-60 mmol/L) olan ve ya klinik olarak KF ön tanısı alan hastaların yeni nesil sekanslama yöntemi ile yapılan CFTR tüm gen analizleri retrospektif olarak incelenmiş, bölgemizdeki, ülkemizdeki ve dünyadaki sıklıkları literatür verileri ışığında karşılaştırılmıştır.

## YÖNTEMLER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na Ekim 2016- Mayıs 2018 tarihleri arasında başvurup, ter testi sonucu şüpheli olan ya da klinik olarak KF ön tanısı alan 102 birey (farklı zamanlarda yapılmış iki ter testi sonucundan en az biri şüpheli olan 40 birey ve klinik olarak KF ön tanısı alan 62 birey) retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya aile ya da taşıyıcılık taraması yapılan bireyler dâhil edilmemiştir. Hastaların demografik bilgileri elektronik dosyalarından öğrenilmiş ve not edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 102 hastadan 3 mL'lik ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA) içeren tüplere alınan venöz kan örneklerinden Magpurix Blood DNA Extraction Kit 200 ile DNA izole edildi. Elde edilen DNA örneklerinin Nanodrop SMA1000 spektrofotometre cihazında saflık ve miktar analizleri yapıldıktan sonra Qubit 3 fluorometer (İnvitrogen , Türkiye) cihazında da flo-rometrik tayin yapıldı ve DNA örnekleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) işlemi yapılana kadar uygun koşullarda saklandı. PZR işlemi BIORAD T100TM Thermal Cyclers (Türkiye) termal döngü cihazında NEXTflex Cystic Fibrosis Amplicon Panel (Bio Scientific, Austin, USA) ile hedef KF amplifikasyonu (PZR 1), temizlik, adaptör ligasyonu, temizlik ve forward dizisi 5'AATGATACGG-CGACCACCGAGATCTACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCT'3 olan barkodlu primer mix dizisi ile PZR 2 aşamaları yapıldıktan sonra NGS yöntemi kullanılarak üreticinin öngördüğü protokol uyarınca Miniseq (Illumina GmbH, Almanya) cihazı ile sekanslama yapıldı. Herhangi bir patojenik varyantın saptanmadığı ya da sadece bir patojenik varyantın saptandığı durumda CFTR geni delesyon/duplikasyon analizi Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) yöntemi ile araştırıldı.

Çalışmamız Harran Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 2018 Ocak ayında 01 numaralı oturumda onay almıştır.

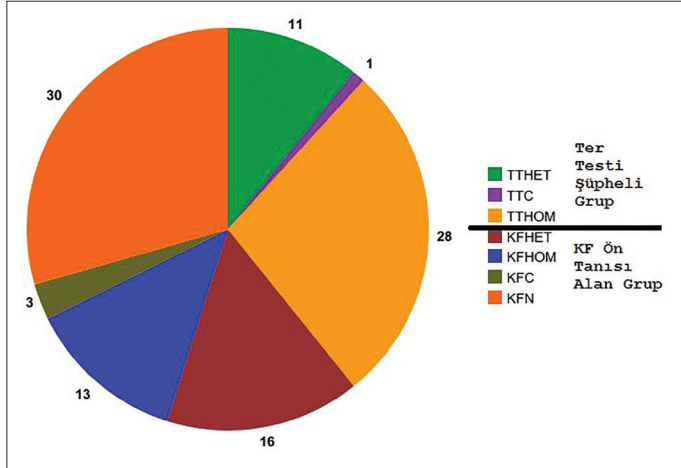
## İstatistiksel Analiz

Veriler Microsoft Excel programına girilerek SPSS versiyon 25.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) programı ile incelendi. Sürekli

değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanılarak veriler ortalama±standart sapma olarak bildirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin ortalama yaşı 5,71 olarak değerlendirildi. Ter testi sonucu şüpheli olan hasta grubunda ortalama yaş  $0,68 \pm 0,24$  iken KF ön tanısı alan birey grubunda ise ortalama yaş  $8,96 \pm 1,47$  olarak bulundu. Çalışmaya katılan 102 bireyden 50'si kadın 52'si erkekti. 40 bireyin yer aldığı ter testi sonucu şüpheli olan hasta grubunda; 11 birey heterozigot (%27,5), 1 birey compound-heterozigot (%2,5) ve 28 birey de homozigot (%70) mutasyona sahip olarak değerlendirildi (Şekil 1). Bu gruptaki bireylerde allel frekansı değerlendirildiğinde en sık gözlenenler; I148T (%20),  $\Delta F508$  (%11,25), I1000Lfs\*2 (%11,25), I1234V (%8,75) ve I807M (%8,75) şeklinde gözlemlendi (Tablo 1.). 62 bireyin yer aldığı klinik ön tanısı KF olan grupta; 16 birey heterozigot (%25,8), 3 birey compound heterozigot (%4,8) ve 13 birey homozigot (%21) mutasyona sahip olarak değerlendirildi (Şekil 1). 30 bireyde ise (%48,4) herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. Bu gruptaki allel frekanslarına bakıldığında  $\Delta F508$  (%7,2) en sık gözlenen allel olarak görüldü (Tablo 2). İki gruptaki bireyler beraber değerlendirildiğinde 27 birey heterozigot (%26,5), 4 birey compound heterozigot (%3,9), 41 birey homozigot (%40,2) genotipte gözlenirken, 30 bireyde ise (%29,4) herhangi patolojik bir varyanta rastlanmadı. İki grup beraber değerlendirildiğinde en sık gözlenen alleller; I148T (%9,8) ve  $\Delta F508$  (%8,8) olarak tespit edildi. Toplam 102 hastada 22 farklı mutasyon gözlemlendi. Toplam 204 allelde 117 mutant allel tespit edildi (tanısal etkinlik %57,3). Mutasyonların büyük çoğunluğu missense mutasyon olarak gözlemlendi. En sık sınıf II ve IV mutasyonları gözlemlendi. Delesyon-duplikasyon analizi çalışılan hastalarda patojenik bir durum tespit edilmedi. Çalışma öncesi katılımcıların ailelerinden yazılı onam alınmıştır.



**Şekil 1.** Her iki gruptaki bireylerin tüm gen analizi sonuçlarının grafiksel gösterimi

TTHET: Ter testi şüpheli gruptaki heterozigot bireyler; TTC: Ter testi şüpheli gruptaki compound heterozigot bireyler; TTHOM: Ter testi şüpheli gruptaki homozigot bireyler; KFHET: KF ön tanısı gruptaki heterozigot bireyler; KFHOM: KF ön tanısı gruptaki homozigot bireyler; KFC: KF ön tanısı gruptaki compound heterozigot bireyler; KFN: KF ön tanısı gruptaki mutasyon saptanmamış (normal) bireyler

**Tablo 1. Ter testi pozitif sonuçlanan bireylerdeki CFTR allel sıklıkları**

Mutasyon	Allel Frekansları (%)
I148T	20
$\Delta F508$	11,25
I1000Lfs*2	11,25
I1234V	8,75
I807M	8,75
M348K	6,25
S1426P	6,25
E1044G	5
P5L	3,75
A120T	2,5
A399V	1,25
L997F	1,25
Tanımlanamayan	13,75
Toplam	100

ona sahip olarak değerlendirildi (Şekil 1). Bu gruptaki bireylerde allel frekansı değerlendirildiğinde en sık gözlenenler; I148T (%20),  $\Delta F508$  (%11,25), I1000Lfs\*2 (%11,25), I1234V (%8,75) ve I807M (%8,75) şeklinde gözlemlendi (Tablo 1.). 62 bireyin yer aldığı klinik ön tanısı KF olan grupta; 16 birey heterozigot (%25,8), 3 birey compound heterozigot (%4,8) ve 13 birey homozigot (%21) mutasyona sahip olarak değerlendirildi (Şekil 1). 30 bireyde ise (%48,4) herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. Bu gruptaki allel frekanslarına bakıldığında  $\Delta F508$  (%7,2) en sık gözlenen allel olarak görüldü (Tablo 2). İki gruptaki bireyler beraber değerlendirildiğinde 27 birey heterozigot (%26,5), 4 birey compound heterozigot (%3,9), 41 birey homozigot (%40,2) genotipte gözlenirken, 30 bireyde ise (%29,4) herhangi patolojik bir varyanta rastlanmadı. İki grup beraber değerlendirildiğinde en sık gözlenen alleller; I148T (%9,8) ve  $\Delta F508$  (%8,8) olarak tespit edildi. Toplam 102 hastada 22 farklı mutasyon gözlemlendi. Toplam 204 allelde 117 mutant allel tespit edildi (tanısal etkinlik %57,3). Mutasyonların büyük çoğunluğu missense mutasyon olarak gözlemlendi. En sık sınıf II ve IV mutasyonları gözlemlendi. Delesyon-duplikasyon analizi çalışılan hastalarda patojenik bir durum tespit edilmedi. Çalışma öncesi katılımcıların ailelerinden yazılı onam alınmıştır.

**Tablo 2. Klinik ön tanısı KF olan bireylerdeki CFTR allel sıklıkları**

Mutasyon	Allel Frekansları (%)
$\Delta F508$	7,2
I1000Lfs*2	5,6
I148T	3,2
K684R	3,2
I1234V	2,5
I807M	2,5
P1013L	2,5
W1282X	1,6
E1044G	1,6
c.489+1G>T	1,6
G542X	0,8
R117H	0,8
M348K	0,8
R553X	0,8
G551D	0,8
c.1585-1G>A	0,8
S1426P	0,8
c.2052delA	0,8
R3W	0,8
Tanımlanamayan	61,3
Toplam	100

## TARTIŞMA

Bu çalışmada Şanlıurfa ilindeki ter testi sonucu şüpheli olan ve klinik ön tanısı KF olan toplam 102 hasta yeni nesil sekanslama yöntemi ile CFTR gen mutasyonları açısından incelenmiştir. Avrupa ülkelerinde ciddi bir sorun olarak gösterilen ve moleküler tedavi yöntemleri üzerinde çalışmaların sürdüğü KF ile ilgili beklentiler ve tahminler 2025 yılına kadar KF'li erişkin sayısının %70 oranında artacağı ve hastalığın daha da önem kazanacağı yönündedir (15). Hastalık ilk dekada bronşektazi, ekzokrin pankreas yetmezliği, anormal karaciğer fonksiyon testleri ve mekonyum ileusu ile prezente olurken, ikinci dekad sonrası hemoptizi, pnömotoraks, ilerleyici akciğer yetmezliği, diyabet, siroz, portal hipertansiyon ve osteoporoz gözlenebilmektedir (1, 9, 15, 16). Hastalığın birçok sistemi etkilemesi ve bu etkinin yaşla birlikte değişmesi nedeniyle KF'li hastalarda multidisipliner yaklaşım ve yaşa özgü bakım hizmetleri önem kazanmaktadır. Bu değişimler göz önüne alındığında, hastalığın erken tanısının konulması en önemli parametre olarak öne çıkmaktadır. Tanı genellikle yaşamın ilk yılı içerisinde konulur. Özellikle 2015 yılından itibaren KF'in ulusal yenidoğan tarama programına dahil edilmesi ile beraber ülkemizde de erken dönemde tanı konulma oranları zaman içerisinde artacaktır. Ancak bazı hastalarda tanı alma yaşı 50'li yaşları bulabilmektedir. Bu nedenle KF'li hastaların herhangi bir yaşta, herhangi bir polikliniğe, farklı semptomlarla başvurabileceği unutulmamalıdır (3,9,10). Bu duruma etki eden faktörlerden en önemlisi şüphesiz mutasyon tipi ve mutasyonun protein fonksiyonuna olan etkisidir.

Dünya genelinde ve Avrupa'da CFTR geninde en sık gözlenen mutasyon  $\Delta F508$ 'dir (1, 13).  $\Delta F508$  mutasyonu Avrupa ve Asya'da kuzeybatıdan güneydoğuya doğru kademeli olarak azalan bir oran göstermektedir (17). Danimarka gibi kuzey Avrupa ülkelerinde bu oran %100'e yakınken ülkemizde %14-28,5 olarak gözlenmektedir (2, 3, 18). Şanlıurfa iline coğrafi olarak yakın konumda bulunan Adana bölgesinde yapılan bir çalışmada bu oran %11,9 olarak bulunmuş olup çalışmamız verileri ile yakınlık göstermektedir (3). Bu oran ülkemizde %4-4,7 oranı ile en düşük İzmir'de bulunmuştur (19, 20). Çalışmamızdaki oranlara en yakın oranlar ise Ürdün ve Bahreyn'de yapılan çalışmalarda elde edilmiştir (21, 22). Çalışmamızdaki en dikkat çekici veri  $\Delta F508$  mutasyon oranında gözlenen düşüklükten ziyade, Türk toplumunda hiçbir çalışmada en sık gözlenen ilk üç mutasyon içinde yer almayan I148T mutasyonunun çalışmamızdaki en sık mutasyon olarak gözlenmesidir. Bu mutasyon bir çok toplumda KF'li hastalar içinde %3'den az gözlenmesine rağmen Mısır'da %4 ve Suriye'de %6 olarak gözlenmiştir (23, 24). Şanlıurfa'nın Suriye'ye komşu olması ve birçok Suriyeli göçmene ev sahipliği yapmasının bu veriler ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Düşük bir ihtimal olsa da I148T değişikliği bölgede geçmiş dönemlerde 'kurucu etki' göstermiş olabilir. Son dönemde yapılan bazı çalışmalar I148T'nin hastalık etkeni olarak değerlendirilmeyip fenotip modifiye edici olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Yine son dönemde yapılan çalışmalarda I148T'nin klasik KF semptomlarına değil, atipik ve hafif semptomlara yol açtığı gösterilmiştir (25-27). İlgili mutasyonun insilico veritabanlarında patojenik olarak değerlendirilmesi ve çalışmamızdaki ter testi şüpheli birey grubunda yüksek oranda gözlenmesi nedeniyle, tipik KF semptomlarını göstermese bile hafif KF formları ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Her iki bakış açısının da daha fazla örnekleme prospektif olarak dizayn edilmiş

bir çalışma ile doğrulanmaya ihtiyacı olduğunu düşünmekteyiz. ACOG ve ACMG tarafından önerilen 23 mutasyonlu panelde bu mutasyon 2004 yılından bu yana yer almamaktadır, bunun nedeni ilgili mutasyonun Amerika kıtasında gözlenme oranının %0,5'den daha az olmasıdır (12, 25). Çalışmamızdaki mutasyonlar genel olarak değerlendirildiğinde ise ACOG ve ACMG tarafından önerilen 23 mutasyonluk panel çalışmamızdaki bireylerin sahip olduğu mutasyonların birinci ve ikinci frupta %11,25-%15,2'ini tespit edebilmektedir. Bu durum bölgemizdeki mutasyon çeşitliliğinin oldukça fazla olması ve çalışmamızın NGS yöntemi ile yapılması ile açıklanabilir. Bölgemize yakın bir bölge olan Adana'da farklı kliniklerde KF tanısı alan 63 hasta 19 farklı mutasyon için taranmış ve analiz sonucunda tanısız etkinlik %22,3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bu oranın %57,3 olarak bulunması, kullanılan yöntem, ter testi sonucu şüpheli olan hasta grubu içermesi ve konulan klinik tanı başarısı ile açıklanabilir.

Kistik fibrozis klinik olarak; immün yetmezlik sendromları, astım, primer bilier atrezi, primer silier diskinezi ve Shwachman-Diamond sendromu ile karışabilir. Ter testi sonuçları bronşektazi ilişkili sendromlar başta olmak üzere izole hiperklorhidrozis, sürrenal yetmezlik, glikojen depo hastalıkları, nefrojenik diyabet insipidus ve glukoz-6 fosfat dehidrojenaz eksikliğinde de pozitif olarak gözlenebilir (28, 29). Bu durum da tanısız etkinlik oranını etkileyen önemli bir parametredir.

### Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamız, iki hasta grubu içermesi, şüpheli ter testi sonucuna sahip bireylere odaklanması ve çalışmanın NGS yöntemi ile yapılması nedeniyle değerli olup, en önemli dezavantajı çalışmanın retrospektif olarak yapılması ve bireylerin mutasyon analiz sonuçları ile klinik ve ter testinin rakamsal düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelememesidir.

### SONUÇ

Ter testi sonucu şüpheli olan gruptaki hastaların analiz sonucu ile KF tanısı %72,5 (29/40) oranında desteklenirken, bu oran klinik ön tanısı KF olan hasta grubunda %25,8 (16/62) olarak bulunmuştur. Bu durumun hem ter testinin tanısız değerinin klinik değerlendirilmeden daha önemli olduğunu hem de ter testi sonucu şüpheli olan bireylerin zaman kaybetmeden araştırılması gerektiğini göstermesi nedeniyle oldukça önemli olduğu kanaatindeyiz. Sonuç olarak ter test sonucu şüpheli olan ve klinik ön tanısı KF olan 102 birey NGS yöntemi ile retrospektif olarak incelenmiş; güncel bilgiler ışığında bölgesel ve ülkesel veriler eşliğinde tartışılmıştır.

**Etik Kurul:** Bu çalışma için etik komite onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarın beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

**Ethics Committee:** Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Harran University School of Medicine.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** The author has no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016; 388: 2519-31. [\[CrossRef\]](#)
2. Tug E, Tug T. Kistik Fibrozis ve Moleküler-Genetik Yaklaşımlar. *Toraks Derg* 2003; 4: 198-204.
3. Öztürk ÖG, Kibar F, Karaçor EDZ, Çetiner S, Şahin G, Yaman A. Adana İlinde CFTR Gen Mutasyonlarının Değerlendirilmesi. *Cukurova Med J* 2014; 38: 202-8.
4. Oskoui M, Gazzellone MJ, Thiruvahindrapuram B, Zarrei M, Andersen J, Wei J, et al. Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy. *Nat Commun* 2015; 6: 7949. [\[CrossRef\]](#)
5. Richards CS, Bradley LA, Amos J, Allitto B, Grody WW, Maddalena A, et al. Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing. *Genet Med* 2002; 4: 379-91. [\[CrossRef\]](#)
6. Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D, Kerem BS, Grzelczak Z, Riordan JR, et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics* 1991; 10: 214-28. [\[CrossRef\]](#)
7. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 1995; 127: 705-10. [\[CrossRef\]](#)
8. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 158-63. [\[CrossRef\]](#)
9. Üstü Y, Uğurlu M. Ulusal Erken Tanı ve Tarama Programı: Kistik Fibrozis National Early Diagnosis and Screening Program: Cystic Fibrosis. *Ankara Med J* 2016; 16: 239-41. [\[CrossRef\]](#)
10. McCloskey M, Redmond AOB, Hill A, Elborn JS. Clinical Features Associated with a Delayed Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Respiration* 2000; 67: 402-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Lucarelli M, Porcaro L, Biffignandi A, Costantino L, Giannone V, Alberti L, et al. A New Targeted CFTR Mutation Panel Based on Next-Generation Sequencing Technology. *J Mol Diagn* 2017; 19: 788-800. [\[CrossRef\]](#)
12. Loukas YL, Thodi G, Molou E, Georgiou V, Dotsikas Y, Schulpis KH. Clinical diagnostic Next-Generation sequencing: The case of CFTR carrier screening. *Scand J Clin Lab Invest* 2015; 75: 374-81. [\[CrossRef\]](#)
13. Lao O, Andrés AM, Mateu E, Bertranpetit J, Calafell F. Spatial patterns of cystic fibrosis mutation spectra in European populations. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 385-94. [\[CrossRef\]](#)
14. Kiliç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arıkan Z, et al. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet* 2002; 113: 250-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 133-41. [\[CrossRef\]](#)
16. Gokdemir Y, Erdem E, Akpınar IN, Ersu R, Karadağ B KF. Orta ve ağır akciğer tutulumu olan kistik fibrozis hastalarında ölüme etki eden diğer risk etmenleri. *Turk J Pediatr* 2012; 47: 267-71. [\[CrossRef\]](#)
17. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 403-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Bonyadi M, Omrani O, Rafeey M, Bilan N. Spectrum of CFTR Gene Mutations in Iranian Azeri Turkish Patients with Cystic Fibrosis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15: 89-92. [\[CrossRef\]](#)
19. Kosova B, Eroglu Z, Yılmaz B, Gündüz C, Özel R, Sayın E, et al. ΔF508, ΔI507 ve F508C kistik fibrozis mutasyonlarının gerçek-zamanlı multiplex PCR ile hızlı analizleri. *Ege Tıp Derg* 2008; 47: 103-9.
20. Ülgenalp A. Strip Assay Metodu Kullanılarak "Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)" Geni Mutasyonlarının Analizi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 2009; 23: 47-51.
21. Rawashdeh M, Manal H. Cystic fibrosis in Arabs: a prototype from Jordan. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20: 283-6. [\[CrossRef\]](#)
22. Eskandarani HA. Cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations in Bahrain. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 348-50. [\[CrossRef\]](#)
23. Shahin WA, Mehaney DA, El-Falaki MM. Mutation spectrum of Egyptian children with cystic fibrosis. *Springerplus* 2016; 5: 686. [\[CrossRef\]](#)
24. Jarjour RA, Al-Berrawi S, Ammar S, Majdalawi R. Spectrum of cystic fibrosis mutations in Syrian patients. *Minerva Pediatr* 2018; 70: 159-64.
25. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennuti M, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med* 2004; 6: 387-91. [\[CrossRef\]](#)
26. Brennan M-L, Schrijver I. A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas. *J Mol Diagn* 2016; 18: 3-14. [\[CrossRef\]](#)
27. Monaghan KG, Highsmith WE, Amos J, Pratt VM, Roa B, Friez M, et al. Genotype-phenotype correlation and frequency of the 3199del6 cystic fibrosis mutation among 1148T carriers: Results from a collaborative study. *Genet Med* 2004; 6: 421-5. [\[CrossRef\]](#)
28. Feldshtein M, Elkrinawi S, Yerushalmi B, Marcus B, Vullo D, Romi H, et al. Hyperchlorhidrosis Caused by Homozygous Mutation in CA12, Encoding Carbonic Anhydrase XII. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 713-20. [\[CrossRef\]](#)
29. Sheridan MB, Fong P, Groman JD, Conrad C, Flume P, Diaz R, et al. Mutations in the beta-subunit of the epithelial Na<sup>+</sup> channel in patients with a cystic fibrosis-like syndrome. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3493-8. [\[CrossRef\]](#)