



TC  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOAH HASTALARINDA  
CFTR GEN MUTASYON DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet ŞAHİN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Sedat KULECİ**

**ADANA-2024**



TC  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOAH HASTALARINDA  
CFTR GEN MUTASYON DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet ŞAHİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Sedat KULECİ**

**ADANA-2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve deneyimlerini her zaman istek ve özveriyle paylaşan, tezimin her aşamasında bana yol gösterip desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Sedat KULECİ'ye,

Bilgi ve tecrübesi ile her zaman yanımda olan; sorumluluk hissi oluşturan, yol gösterici, değerli yorumları ile gelişmeye katkı sağlayan ana bilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. İsmail HANTA'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkı sağlayan, yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Ezgi ÖZYILMAZ, Doç. Dr. Oya BAYDAR, Doç. Dr. Yasemin SAYGIDEĞER, Doç. Dr. Pelin DURU ÇETİNKAYA ve Dr. Öğr. Üyesi Efraim GÜZEL ve Dr. Öğr. Üyesi Pelin PINAR DENİZ'e,

Bu tezin yapılması ve tamamlanmasında desteklerini esirgemeyen Tıbbi Genetik Anabilim Dalından değerli hocam Prof. Dr. Sevcan TUĞ BOZDOĞAN'a,

Beraber emek verdiğimiz, çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakarlıkları olan, hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan; her zaman tüm desteğiyle, ilgisiyle ve sevgisiyle yanımda olan kıymetli eşim Züleyha'ya ve pek değerli annem, babam ve kardeşlerime

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

## TABLÖLAR

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. KOAH Taksonomisi.....                                                            | 4  |
| Tablo 2. KOAH'ta Histopatolojik ve Patolojik Özellikler.....                              | 9  |
| Tablo 3. Nefes Darlığının Şiddetini Değerlendiren mMRC Dispne Skalası.....                | 11 |
| Tablo 4. Spirometrik Değerlere Göre KOAH'ın Derecelendirilmesi .....                      | 13 |
| Tablo-5 KOAH Değerlendirme Anketi .....                                                   | 13 |
| Tablo 6. KOAH Ayırıcı Tanısı .....                                                        | 15 |
| Tablo 7. Kistik Fibrozis Mutasyon Sınıflaması Ve Özellikleri .....                        | 23 |
| Tablo 8. Kistik fibroziste yaşa göre klinik bulgular .....                                | 26 |
| Tablo 9. Kistik Fibrozis Tanı Kriterleri.....                                             | 28 |
| Tablo 10. Hastaların Demografik ve SFT Verileri.....                                      | 37 |
| Tablo 11. Hastaların Sigara Ve Solunumsal Semptomları.....                                | 38 |
| Tablo 12. Her İki Hasta Grubunda Komorbidite Dağılımı .....                               | 39 |
| Tablo 13. Her İki Grupta İnhaler İlaç Kullanımı.....                                      | 40 |
| Tablo 14. Hastaların Radyolojik Veri Bulguları.....                                       | 41 |
| Tablo 15. Hastaların mMRC, Atak ve GOLD Gruplamasına Göre Dağılımı .....                  | 42 |
| Tablo 16. KOAH'lı ve Kontrol Hastaların Mutasyon Varlığına Göre Demografik Verileri ..... | 43 |
| Tablo 17. Mutasyon Durumuna Göre Hastaların Solunumsal Semptom Durumları.....             | 44 |
| Tablo 18. Mutasyon Durumlarına Göre Hastaların Komorbidite Durumları .....                | 45 |
| Tablo 19. Mutasyon Durumuna Göre Hastaların İnhaler İlaç Kullanım Durumları.....          | 46 |
| Tablo 20. KOAH'lı Hastalarında FEV <sub>1</sub> Ağırlığına Göre Mutasyon Durumu .....     | 47 |
| Tablo 21. Mutasyon Durumlarına Göre Hastaların Mmrc, Alevlenme ve Gold Grup Verileri..... | 47 |
| Tablo 22. Mutasyon Durumlarına Göre Hastaların Radyolojik Verileri.....                   | 48 |
| Tablo 23. KOAH Hastalarında KFTR Gen Mutasyonu Dair Çalışmalar .....                      | 53 |

## ŞEKİLLER

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Şekil-1 KOAH'ta Birleşik Değerlendirme .....                  | 14 |
| Şekil-2 GOLD 2023 Başlangıç Farmakolojik Tedavi Önerisi ..... | 19 |
| Şekil 3- GOLD 2023 İzlemde Farmakolojik Tedavi Önerisi .....  | 20 |



# İÇİNDEKİLER

|                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                           | I   |
| TABLolar .....                                           | II  |
| ŞEKİLLER.....                                            | III |
| İÇİNDEKİLER.....                                         | IV  |
| KISALTMALAR.....                                         | VI  |
| ÖZET .....                                               | IX  |
| ABSTRACT.....                                            | X   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                    | 1   |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                    | 3   |
| 2.1. KOAH .....                                          | 3   |
| 2.1.1. Tanım .....                                       | 3   |
| 2.1.2. Epidemiyoloji .....                               | 3   |
| 2.1.3. Etiyoloji .....                                   | 4   |
| 2.1.4. Patofizyoloji.....                                | 8   |
| 2.1.5. Klinik Özellikler .....                           | 10  |
| 2.1.6. Spirometrik İnceleme.....                         | 12  |
| 2.1.7. Değerlendirme .....                               | 12  |
| 2.1.8. Komorbiditeler.....                               | 14  |
| 2.1.9. Ayırıcı Tanı.....                                 | 16  |
| 2.1.10. Tedavi.....                                      | 16  |
| 2.2. KİSTİK FİBROZİS .....                               | 21  |
| 2.2.1. Tanım .....                                       | 21  |
| 2.2.3. Ülkemizde Kistik Fibrozis .....                   | 22  |
| 2.2.4. Genetik.....                                      | 22  |
| 2.2.5. Patogeneze .....                                  | 24  |
| 2.2.7. Kistik Fibroziste Tanı.....                       | 28  |
| 2.2.8. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Programları..... | 29  |

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.9. Kistik Fibroziste Tanı Testleri.....        | 29        |
| 2.2.10. Kistik Fibrosizde Tedavi ve İzlem .....    | 30        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                     | <b>34</b> |
| 3.1. Araştırmanın Genel Özellikleri.....           | 34        |
| 3.2. Hasta Popülasyonu.....                        | 34        |
| 3.3. Laboratuvar ölçümleri.....                    | 35        |
| 3.4. Solunum Fonksiyon Testi .....                 | 35        |
| 3.5. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi ve PAAG ..... | 36        |
| 3.6. İstatistiksel Analiz.....                     | 36        |
| <b>4.BULGULAR.....</b>                             | <b>37</b> |
| <b>5.TARTIŞMA .....</b>                            | <b>49</b> |
| 5.1.Kısıtlılıklar .....                            | 55        |
| <b>6.SONUÇ .....</b>                               | <b>56</b> |
| <b>7.KAYNAKLAR.....</b>                            | <b>57</b> |

## KISALTMALAR

|                                    |                                                                                             |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABPA</b>                        | : Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis                                                      |
| <b>ATP</b>                         | : Adenozin Trifosfat                                                                        |
| <b>ATT</b>                         | : A-1 Antitripsin                                                                           |
| <b>AVAC</b>                        | : Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahisi                                                          |
| <b>BHR</b>                         | : Bronşiyal Hiperreaktivite                                                                 |
| <b>BVAT</b>                        | : Bronkoskopik Volüm Azaltıcı Tedavi                                                        |
| <b>Ca<sup>++</sup></b>             | : Kalsiyum                                                                                  |
| <b>cAMP</b>                        | : Adenozin Monofosfat                                                                       |
| <b>CAT</b>                         | : COPD Assesment Test (KOAİ Değerlendirme Anketi)                                           |
| <b>CDC</b>                         | : Center for Disease Control and Prevention<br>(ABD Hastalık Kontrol Ve Korunma Merkezleri) |
| <b>Cl<sup>-</sup></b>              | : Klorür                                                                                    |
| <b>DALY</b>                        | : Disability Adjusted Life Years<br>(Yeti Kaybına Uyarlanmış Yaşam Yılları)                 |
| <b>DİOS</b>                        | : Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu                                                   |
| <b>DNA</b>                         | : Deoksiribonükleik Asit                                                                    |
| <b>DSÖ</b>                         | : Dünya Sağlık Örgütü                                                                       |
| <b>EGA</b>                         | : Extended Gene Analysis (Genişletilmiş Gen Analizi)                                        |
| <b>ENaC</b>                        | : Epitelyal Sodyum Kanalı                                                                   |
| <b>FEF<sub>25-75</sub></b>         | : Maksimum Ekspiryum Ortası Akım Hızı                                                       |
| <b>FEV<sub>1</sub></b>             | : 1.Saniyede Zorlu Ekspiratuar Hacim                                                        |
| <b>FVC</b>                         | : Zorlu Vital Kapasite                                                                      |
| <b>GOLD</b>                        | : Global Initiative For Chronic Obstructive Pulmonary Disease                               |
| <b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> | : Bikarbonat                                                                                |
| <b>HHIP</b>                        | : Hedgehog Interacting Protein                                                              |

|               |                                                                                          |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HIV</b>    | : Human İmmunodeficiency Virus<br>(İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)                   |
| <b>İKS</b>    | : İnhaler Kortikosteroidler                                                              |
| <b>İL-10</b>  | : İnterlökin-10                                                                          |
| <b>İL-6</b>   | : İnterlökin-6                                                                           |
| <b>İL-8</b>   | : İnterlökin-8                                                                           |
| <b>KF</b>     | : Kistik Fibrozis                                                                        |
| <b>KFİD</b>   | : KF ilişkili Diyabet                                                                    |
| <b>KFTR</b>   | : Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör                                                 |
| <b>KOAH</b>   | : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı                                                    |
| <b>LABA</b>   | : Uzun Etkili Beta2 Agonistler                                                           |
| <b>LAMA</b>   | : Uzun Etkili Antimuskarinik                                                             |
| <b>mMRC</b>   | : Modified Medical Research Council                                                      |
| <b>mRNA</b>   | : Mesajcı Ribonükleik asid                                                               |
| <b>NİMV</b>   | : Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon                                                        |
| <b>OGTT</b>   | : Oral Glukoz Tolerans Testi                                                             |
| <b>ORCC</b>   | : Outwardly Rectified Chloride Channel<br>(Dışarı Doğru Geçirgen Cl <sup>-</sup> Kanalı) |
| <b>PCV15</b>  | : 15-Valanlı Konjuge Pnömonokok Aşısı                                                    |
| <b>PCV20</b>  | : 20-Valanlı Konjuge Pnömonokok Aşısı                                                    |
| <b>PEF</b>    | : Ekspiryum Tepe Akımı                                                                   |
| <b>PMNL</b>   | : Polimorfonükleer Lökosit                                                               |
| <b>PPSV23</b> | : 23-Valanlı Polisakkarit Pnömonokok Aşısı                                               |
| <b>PR</b>     | : Pulmoner Rehabilitasyon                                                                |
| <b>RD</b>     | : Regülatör Domain                                                                       |
| <b>RNA</b>    | : Ribonükleik Asit                                                                       |
| <b>ROMK</b>   | : Renal Outer Medullary Potassium Channel<br>(Renal Dış Medüller K <sup>+</sup> Kanalı)  |

|              |                                                           |
|--------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>SABA</b>  | : Kısa Etkili Beta 2 Agonistler                           |
| <b>SFT</b>   | : Solunum Fonksiyon Testleri                              |
| <b>Td</b>    | : Tetanoz, Difteri                                        |
| <b>Tdap</b>  | : Tetanoz, Difteri, Aselüler Boğmaca                      |
| <b>TNF-a</b> | : Tümör Nekroz Faktör-A                                   |
| <b>TTD</b>   | : Türk Toraks Derneği                                     |
| <b>TUİK</b>  | : Türkiye İstatistik Kurumu                               |
| <b>UDCA</b>  | : Ursodeoksikolik Asit                                    |
| <b>UKKS</b>  | : Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi              |
| <b>USOT</b>  | : Uzun Süreli Oksijen Tedavisi                            |
| <b>VKİ</b>   | : Vücut Kitle İndeksi                                     |
| <b>YDT</b>   | : Yenidoğan Tarama                                        |
| <b>YLD</b>   | : Years Of Life Disabled (Maluliyet ile Geçirilen Yıllar) |
| <b>YLL</b>   | : Years Of Life Lost (Kaybedilen Yaşam Yılları)           |

## ÖZET

### KOAH Hastalarında KFTR Gen Mutasyon Değerlendirilmesi

**Amaç ve Kapsam:** KOAH hastalığı; persistan, sıklıkla progresif hava akımı obstrüksiyonuna sebep olan hava yollarındaki ve/veya alveollerdeki anormalliklere bağlı olarak kronik solunum semptomlarıyla karakterize heterojen bir durumdur. Sigara bağımlısı veya aynı çevresel maruziyetlerle karşılaşan insanların bazılarında KOAH gelişirken bazılarında gelişmemesi ve özellikle de bazı ailelerde KOAH'ın daha sık görülmesi, KOAH'ın patogenezinde genetik faktörlerin önemli bir yerinin olduğunu gösterir. Kistik fibrozis gelişiminde rolü olan KFTR geninin KOAH gelişiminde rolü olabileceği dair çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle bu çalışmada Türk toplumunda KOAH'lı hastalarda KFTR gen mutasyonu sıklığını ve KOAH gelişimindeki rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve Yöntem:** Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göğüs hastalıkları bölümünde poliklinikten ve/veya serviste yatan 55 KOAH hastası ve 26 kontrol hastası dahil edildi. Hastaların demografik verileri, solunum fonksiyon testleri ile Toraks BT ve/veya PAAG radyolojik görüntüleri kaydedildi. Her iki hasta grubunun kanları Biorad CFX 96 Real Time PCR cihazında çalışılarak KFTR gen mutasyonları saptanıp kaydedildi. Tüm veriler SPSS istatistik programı ile analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 55 (%67,9) KOAH'lı hasta ve 26 (%32,1) kontrol hastası dahil edilmiştir. KOAH'lı hastaların yaş ortalaması  $66,4 \pm 9,0$  olup 54'ü (%98,2) erkek 1'i (%1,8) kadındı. Çalışmanın kontrol grubundaki hastaların ise yaş ortalaması  $56,3 \pm 8,6$  olup 14'ü (%53,8) kadın, 12'si (%46,2) erkekti. KOAH'lı 55 hastanın 8 (%14,5) tanesinde KFTR geninde mutasyon görülürken 26 kontrol hastasından ise 2 (%7,6) tanesinde KFTR gen mutasyonu tespit edilmiştir. Araştırmaya göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

**Sonuç:** KFTR gen mutasyonu KOAH'lı hastalarda daha sık görülse de çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir.

**Anahtar kelimeler:** KOAH, KFTR gen mutasyonu, Kistik Fibrozis

## ABSTRACT

### Evaluation of KFTR Gene Mutation in COPD Patients

**Introduction:** COPD is a heterogeneous condition characterized by chronic respiratory symptoms due to abnormalities in the airways and/or alveoli that cause persistent, often progressive airflow obstruction. While some smokers or people exposed to the same environmental exposures develop COPD, others do not, and COPD is more common in some families, suggesting that genetic factors play an important role in the pathogenesis of COPD. There are studies suggesting that the CFTR gene, which has a role in the development of cystic fibrosis, may also play a role in the development of COPD. Therefore, in this study, we aimed to evaluate the frequency of CFTR gene mutation in patients with COPD in Turkish population and its role in the development of COPD.

**Material and Method:** The study included 55 COPD patients and 26 control patients who were admitted to the Chest Diseases outpatient clinic and/or hospitalized in the ward of Balcalı Hospital, Cukurova University Faculty of Medicine. Their demographic data, pulmonary function tests and Thorax CT and/or PA Chest x-rays were recorded. In both patient groups, blood samples were analyzed with the Biorad CFX 96 Real Time PCR device and KFTR gene mutations were detected and recorded. All data were analyzed with SPSS statistical program.

**Results:** The study included 55 (67.9%) COPD patients and 26 (32.1%) control patients. The mean age of the patients with COPD was  $66.4 \pm 9.0$  years and 54 (98.2%) were male and 1 (1.8%) was female. The mean age of the patients in the control group was  $56.3 \pm 8.6$  years and 14 (53.8%) were female and 12 (46.2%) were male. While 8 (14.5%) of 55 patients with COPD had CFTR gene mutation, 2 (7.6%) of 26 control patients had CFTR gene mutation. According to the study, there was no statistically significant difference between the two groups.

**Conclusion:** Although CFTR gene mutation is more common in patients with COPD, there was no statistical significance between the study groups.

**Keywords:** COPD, CFTR gene mutation, Cystic Fibrosis

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) persistan, sıklıkla progresif hava akımı obstrüksiyonuna neden olan hava yollarındaki (bronşit, bronşiyolit) ve/veya alveollerdeki (amfizem) anormalliklere bağlı olarak kronik solunum semptomlarıyla (balgam, dispne öksürük,) karakterize heterojen bir durumdur <sup>(1)</sup>. Kistik fibrozis ise, Kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) genindeki mutasyonların neden olduğu, otozomal resesif geçişli, mono-genetik, multisistemik bir hastalıktır <sup>(2)</sup>.

KFTR proteini, esas olarak glandüler ve yüzey hava yolu epitelinin apikal membranında bulunmakta olup <sup>(3)</sup>, cAMP tarafından düzenlenen adenosin trifosfat (ATP)-bağlayıcı kaset taşıyıcı süper ailesine aittir. KFTR, enerji gerektiren epitel yüzeyleri boyunca bulunan, tuz ve su taşınmasında rol oynayan önemli bir Cl<sup>-</sup> (klorür) ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (bikarbonat) anyon kanalı olarak işlev görür <sup>(4)</sup>. KFTR genel olarak epitel fizyolojisinde epitel yüzey hidrasyonunun korunması ve lümenal pH regülasyonu da dahil olmak üzere birçok mekanizmayı düzenler <sup>(5)</sup>. KFTR, hava yolu yüzeyi sıvı homeostazı için hayati bir önem taşır <sup>(3)</sup>.

KFTR disfonksiyonu, hava yolu lümenine kusurlu klorür ve bikarbonat iyon taşınmasına yol açar, bu da hava yolu yüzey sıvısının dehidrasyonu ve asitlenmesiyle ve yüksek düzeyde visko-elastik ve asidik sekresyonların üretilmesiyle sonuçlanır <sup>(6)</sup>.

Bikarbonat iyonu salgılanması; yerel pH'nı düzenlenmesine yardımcı olur <sup>(5)</sup>, müsinlerin açılmasına izin verir <sup>(7)</sup> ve doğuştan gelen bağışıklığı destekler <sup>(8)</sup>. KFTR işlevini yitirdiğinde ise klorür ve bikarbonat iyonu salgısının aksaması nedeniyle bikarbonatın sağladığı bu işlemler bozulur. KFTR ayrıca epitelyal sodyum kanalı (ENaC) inhibe ettiğinden <sup>(9)</sup> KFTR disfonksiyonu ENaC aracılığıyla sodyum emiliminin artmasına neden olur ve bu da hava yolu yüzey sıvısını dehidrate ederek vizkoziteyi bozar <sup>(10)</sup>.

KFTR genindeki kalıtsal mutasyonlar kistik fibroza neden olur <sup>(11)</sup>. Kistik fibröz hastalığı olmayan kişilerde, kalıtsal genetik mutasyonların dışında iç ve dış faktörler aracılığıyla, edinilmiş KFTR disfonksiyonu gelişebilir, bunlardan en sık tespit edilen sebep sigara içimidir <sup>(12)</sup>. Sigara dumanı KFTR geninin ekspresyonunu azaltarak mRNA

seviyelerini, proteini ve in vitro fonksiyonu etkiler. Sigara dumanı, tütün dumanında bulunan bir aldehit olan akrolein gibi, KFTR'deki spesifik amino asit kalıntılarını doğrudan değiştirebilir<sup>(13)</sup>. KFTR disfonksiyonu, e-sigara kullananlarda da (ısıtıldığında akrolein üreten) ortaya çıkabilir<sup>(14)</sup>.

Kistik fibrozis'de (KF), KFTR disfonksiyonunun nedensel rolü iyi bilinmektedir. KFTR disfonksiyonunun geniş biyolojik etkileri, kronik nötrofilik inflamasyon ve KF'ye benzer küçük hava yollarındaki mukus tıkanıklığı özellikleri ile ortaya çıkan kronik bir hastalık olan KOAH'lı hastaları da etkileyebilir<sup>(15)</sup>. KFTR fonksiyonundaki edinilmiş eksikliklerin KOAH'lı hastalarda yaygın olduğuna dair kanıtlar vardır. Edinilmiş KFTR disfonksiyonun en sık sebebi olan sigara KOAH'ın da en sık sebebidir. Yapılan bazı çalışmalarda, sigara dumanı ile akut tedavinin solunum epitelinde KFTR seviyesini ve/veya aktivitesini azalttığı gösterilmiştir<sup>(16)</sup>. Ayrıca sigara dumanına ek olarak KOAH'lı hastalarda toz, duman, gaz gibi hava kirleticileri ve mesleki maruziyetler de zararlı etkilere sahiptir ve bu tür çevresel faktörler KFTR'yi de etkileyebilir<sup>(17)</sup>. Sigara dumanının bir bileşeni ve ergitme tesislerinin yan ürünü olan kadmiyuma maruz kalma da KOAH hastalarının akciğerlerinde KFTR protein ekspresyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir<sup>(18)</sup>. Sigara dumanı ve kadmiyum gibi kirleticiler, miR-101 gibi belirli mikroRNA'ları yukarı regüle ederek KFTR ifadesini baskılar<sup>(19)</sup>. Çevresel arseniğe maruz kalmak KFTR disfonksiyonunu ve bronşit semptomlarını indükleyebilir. Ozon, KFTR'nin ekspresyonunu ve fonksiyonunu düzenler<sup>(19)</sup>. KFTR fonksiyonunu etkileyen dahili faktörler arasında, KFTR'nin ekspresyonunu ve aktivitesini olumsuz yönde etkileyen interferon- $\gamma$  gibi inflamatuvar sitokinler yer alır<sup>(20)</sup>. İn vitro ve in vivo, proteaz nötrofil elastaz, hücre içi kalpainlerin aktivasyonu yoluyla KFTR bozulmasını indükler<sup>(21)</sup>. Kortikosteroidler gibi tedavilerin KFTR fonksiyonu üzerindeki etkileri için çelişkili kanıtlar vardır<sup>(22)</sup>.

Bu nedenle bu çalışmada Türk toplumunda KOAH'lı hastalarda KFTR gen mutasyonu sıklığını ve KOAH gelişimindeki rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KOAH**

#### **2.1.1. Tanım**

KOAH persistan, sıklıkla progresif hava akımı obstrüksiyonuna neden olan hava yollarındaki (bronşit, bronşiyolit) ve/veya alveollerdeki (amfizem) anormalliklere bağlı olarak kronik solunum semptomlarıyla (dispne, öksürük, balgam) karakterize heterojen bir durumdur<sup>(1)</sup>.

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

KOAH, bütün dünyada önemli bir mortalite ve morbite sebebidir. Dünya çapında yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilemektedir ve her yıl bunun yaklaşık 3 milyonu ise hayatını kaybetmektedir<sup>(23)</sup>. Sigara içmek; gelişmiş ülkelerde, KOAH'ın en önemli sebebidir ve kadın cinsiyetinde sigara içme alışkanlığının artmasıyla KOAH'lı kadın sayısında artış, görülmektedir. Bununla birlikte, tahmini olarak KOAH'lı hastaların %25 ile %45'i hayatlarında hiç sigara içmemiştir, bu nedenle sigara içmeyen KOAH'lı hasta yükü daha önce düşünülenenden çok daha fazladır<sup>(24)</sup>. Yapılan çalışmalardaki araştırma yöntemleri ve tanı ölçütlerindeki farklılıklar sebebiyle KOAH prevalansı çeşitlilik göstermekle birlikte gelişmekte olan ülkelerde 40 yaş ve üstü popülasyonda %10 civarındadır<sup>(25)</sup>. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içme sıklığının artması ayrıca yüksek gelirli ülkelerde ise yaşlanan nüfus sayısının artmasıyla KOAH prevalansında artış beklenmektedir.

KOAH dünya çapında 3. sırada gelen bir ölüm nedenidir. 2023 GOLD raporunda; hastalık prevalansının önümüzdeki senelerde artarak devam edeceği ve 2060 senesinde tüm dünya genelinde KOAH sebebiyle ölümlerin sayısının 5,4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir<sup>(26)</sup>.

### 2.1.3. Etiyoloji

KOAH, bireyin yaşamı boyunca meydana gelen ve akciğerlere zarar verebilen ve/veya normal gelişim/yaşlanma süreçlerini değiştirebilen gen-çevre etkileşimlerinden kaynaklanır <sup>(27)</sup>. Sigara içmek, KOAH'ın en önemli sebeplerinden biridir. Genetik, sigara dumanına maruziyet, hava kirliliği, biomass yakılmasından kaynaklanan iç hava kirliliği, diyet, meslek, tüberküloz ve uzun süredir devam eden astım da risk faktörleri arasındadır <sup>(26)</sup>. Bu risk faktörlerine dayalı olarak KOAH türlerinin bir taksonomisi önerilmiştir (Tablo 1) <sup>(28)</sup>.

**Tablo 1. KOAH Taksonomisi**

| SINIFLAMA                                                  | TANIMLAMA                                                             |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Genetik olarak tanımlanmış KOAH (COPD-G)</b>            | Alfa-1 Antitripsin eksikliği (AATD)<br>Diğer genetik varyantlar       |
| <b>Anormal akciğer gelişimi ile ilişkili KOAH (COPD-D)</b> | Erken yaşam olayları (prematürite ve düşük doğum ağırlığı dahil)      |
| <b>Çevresel KOAH<br/>Sigara ilişkili KOAH(COPD-C)</b>      | Sigara (aktif, pasif, in utero)<br>Vaping veya e-sigara<br>Uyuşturucu |
| <b>Biomass ve kirlilik ilişkili KOAH (COPD-P)</b>          | Ev içi-ev dışı hava kirliliği<br>Orman yangınları<br>Mesleki          |
| <b>İnfeksiyon ilişkili KOAH (COPD-I)</b>                   | Çocukluk çağı, TB ilişkili, HIV ilişkili                              |
| <b>KOAH + Astım (COPD-A)</b>                               | Özellikle çocukluk astım                                              |
| <b>Nedeni bilinmeyen KOAH (COPD-U)</b>                     |                                                                       |

**TB:** tüberküloz, **HIV:** İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

#### 2.1.3.1. Genetik Faktörler

Sigara bağımlısı veya aynı çevresel maruziyetlerle karşılaşmanın söz konusu olan kişilerin bazılarında KOAH gelişirken bazılarında gelişmemesi ve özellikle de bazı ailelerde KOAH'ın sık görülmesi, genetik faktörlerin patogeneizde önemli bir yerinin olduğuna gösterir <sup>(29)</sup>.

KOAH için en çok kanıtlanmış genetik risk faktörü, serin proteazların majör bir inhibitörü olan  $\alpha$ -1 antitripsin (AAT) kalıtsal eksikliğine yol açan SERPİNA1 genindeki mutasyonlardır<sup>(30)</sup>. Ayrıca ‘transforming growth factor beta-1’, Serpine-2, KFTR gibi gen polimorfizmi; antioksidan ilişkili enzimler olan Glutatyon-S-transferaz, Glutamat sistein ligaz, TNF alfa (tümör nekroz faktörü alfa), süperoksit dismutaz-3, matriks metalloproteinaz 12, alfa- nikotinik asetilkolin reseptörü ve ‘hedgehog interacting protein’ (HHIP) gen bozukluklarının KOAH gelişiminde etkisi olabileceği düşünülmekte ve araştırılmaktadır<sup>(31)</sup>.

### **2.1.3.2. Sigara**

Sigara KOAH’ın en önemli risk faktörüdür. KOAH’lı sigara içenlerle içmeyenler karşılaştırıldığında içenlerde daha fazla oranda solunumsal semptom, akciğer fonksiyonlarında daha fazla bozukluk, yıllık 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volümde (FEV1) daha fazla düşüş ve mortalite de daha fazla artış görülmüştür<sup>(32)</sup>. Sigaranın zararlı etkileri; sigara içmenin miktarı ve süresi ile doğru orantılıdır<sup>(33)</sup>. Çeşitli ülkelerde popüler olup sık tüketilen pipo, puro, nargile gibi diğer tütün içme türleri de KOAH açısından risk faktörleri arasındadır. Ayrıca sigaraya pasif maruziyet de KOAH için önemli bir risk faktörüdür<sup>(34)</sup>.

### **2.1.3.3. Hava kirliliği, Biomass ve Mesleksi Maruziyet**

Organik ve inorganik tozlar, maruz kalınan kimyasal maddeler ve dumanlar dahil mesleki maruziyetler, KOAH gelişimi açısından risk faktörlerindendir<sup>(35)</sup>. Dünyada yaklaşık 3 milyar insan yemek pişirmek, ısınmak ve diğer ihtiyaçları için ana enerji kaynağı olarak biomass ve kömür kullanmaktadır, bu durum ciddi bir popülasyonun risk altında olduğunu göstermektedir<sup>(36)</sup>. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada; mesleki maruziyetin KOAH gelişimindeki katkısı %19,2 olduğu ve sigara içmeyenlerde ise bu oranın %31,1 olduğu gösterilmiştir<sup>(35)</sup>.

Hava kirliliği temel olarak; partiküler madde, sera gazı, ozon, nitrojen/sülfür oksit ve ağır metallerden oluşmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde KOAH'ın %50'sinden hava kirliliği sorumludur. Yüksek gelirli ülkelerde bu oran yaklaşık %10 iken Türkiye'de ise yaklaşık %23'tür<sup>(37)</sup>. Hava kirliliği hiç sigara içmeyenlerde KOAH için önde gelen risk faktörüdür<sup>(38)</sup>.

#### **2.1.3.4. Astım ve bronş aşırı duyarlılığı**

Astımı olan erişkin kişiler, olmayan erişkinlere göre zamanla KOAH gelişme risk oranının 12 kat fazla olduğu bildirilmiştir<sup>(39)</sup>. Yapılan bir çalışmada, astımlı hastaların yaklaşık %20'sinde geri dönüşü olmayan hava akımı obstrüksiyonu geliştiği ve difüzyon kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir<sup>(40)</sup>. Kişide klinik olarak astım tanısı olmadan da bronşiyal hiperreaktivite (BHR) görülebilir. BHR, hem genel popülasyonda KOAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü işlevi olup hem de hafif KOAH'lı hastalarda aşırı FEV1 azalması için bir risk göstergesi olabilir<sup>(41)</sup>.

#### **2.1.3.5. Kronik bronşit**

Kronik bronşit; kişinin ardışık 2 yıl boyunca ve yılda en az 3 ay süre ile öksürük ve balgam çıkarma şikâyetinin olması ve bu durumun başka sebeplerle açıklanamamasıdır. Hava yolu obstrüksiyonu olmayan 50 yaşından küçük kişilerde kronik bronşit varlığı, KOAH gelişim riski ve tüm nedenli mortalite ile ilişkilidir<sup>(42)</sup>. Sigara içen 36-43 yaş arası kronik bronşitli hastalarda hava yolu obstrüksiyonu açısından riskin yüksek olduğu ancak sigaranın bırakılmasıyla birlikte bu durumun hiç sigara içmemiş bireylere yakın seviyeye döndüğü gözlenmiştir<sup>(43)</sup>. Kişide kronik mukus üretimi ne kadar uzun süredir varsa, FEV<sub>1</sub>'deki azalma o kadar fazladır ancak bu sürenin mortalite üzerine etkisi net belli değildir. İlerlemiş amfizemi olan hastalarda kronik bronşit var olması artmış hastane yatışı ve mortalite ile ilişkilidir<sup>(44)</sup>.

#### 2.1.3.6. Enfeksiyonlar

Çocukluk çağında ağır solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak; yetişkinlikte akciğer fonksiyon düşüklüğü ve solunumsal semptom artışı ile ilişkilendirilmiştir <sup>(41)</sup>. Özellikle de tüberküloz enfeksiyonu ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) pozitif olanlarda KOAH riskinin arttığı gösterilmiştir <sup>(45)</sup>.

#### 2.1.3.7. Yaş ve Cinsiyet

Yaşın ilerlemesi ile birlikte akciğer fonksiyonunda fizyolojik bir düşüş olduğundan yaş, genellikle KOAH için bir risk faktörü olarak ifade edilir. Yine de sağlıklı yaşlanmanın KOAH'a yol açıp açmadığı veya ilerleyen yaşla birlikte risk faktörlerinin kümülatif etkisiyle KOAH'ın ortaya çıkıp çıkmadığı net değildir <sup>(46)</sup>. Bununla birlikte, hava yollarının ve parankimin yaşlanması, KOAH ile ilişkili bazı yapısal değişiklikleri taklit eder ve KOAH'lı hastalarda yaşlanmayı hızlandırdığına dair kanıtlar vardır <sup>(47)</sup>.

#### 2.1.3.8. Akciğer büyüme ve gelişmesi

KOAH gelişiminde yetişkin yaşlarda akciğer fonksiyonundaki hızlı azalmanın yanı sıra, erken yetişkinlik dönemine düşük akciğer fonksiyonlarıyla girmenin de önemli rol oynadığı gösterilmiştir <sup>(48)</sup>. Bu, koruma ve erken tanı ve tedavide yeni yaklaşımlara imkan sağlarken, ayrıca uygun tanımlama, karmaşadan kaçınma ve gelecek araştırmaları kolaylaştırmak amacıyla hastalığın sınıflandırılmasında yeni terimlerin üretilmesine yol açmıştır <sup>(49)</sup>. Bu yeni terimler aşağıda sırasıyla belirtmiştir.

- ✓ **Erken KOAH:** KOAH, insan hayatının erken dönemlerinde başlayabilse de klinik olarak ortaya çıkması uzun zaman alabilir. Biyolojik açıdan erken KOAH'ın tanımı patofizyolojik olayların erken dönemi iken klinik olarak erken KOAH ise semptomların, fonksiyonel kısıtlılıkların ve/veya yapısal anormalliklerin erken dönemidir <sup>(50)</sup>.

- ✓ **Hafif KOAH:** Hafif hastalığı ifade eden bir tanımlamadır (GOLD grade 1  $FEV_1 \geq \%80$  beklenen). Bazı kişiler erken erişkin dönemde zirve akciğer fonksiyonuna sahip olmazlar ve daha düşük akciğer fonksiyon kapasitesi ile bu döneme başlamaktadır. Bundan dolayı bu kişiler hafif hava akımı kısıtlamasına sahip olmadan, şiddetli hava akımı kısıtlaması yaşayabilirler <sup>(50)</sup>.
- ✓ **Gençlerde KOAH:** 20-50 yaş arası hastalarda genç KOAH düşünülmelidir (51). Erken erişkinlik döneminde normalde olması gereken zirve akciğer fonksiyonuna ulaşmamış ve/veya erken hızlanmış  $FEV_1$  kaybı olan hastaları içerebilir. Genç KOAH, sıklıkla teşhis edilmeyen ve bu nedenle tedavi edilmeyen önemli yapısal ve fonksiyonel akciğer anormallikleri ile ilişkili olabilir. Çocukluk çağlarında geçirilmiş olan solunum problemleri, intrauterin olaylar ve ailede solunum yolu hastalıklarının var olması gençlerde KOAH olma riskini arttırmaktadır <sup>(52)</sup>.
- ✓ **Pre-KOAH:** Bu kavram, hava akımı sınırlaması olmadan solunum semptomlarına sahip her yaştaki bireyleri ifade etmektedir <sup>(24)</sup>. Pre-KOAH'ta gelişen solunum semptomlarına yapısal ve/veya işlevsel anormallikler eşlik edebilir ancak bunun olması şart değildir. Hava akımı kısıtlaması zaman içinde gelişebilir ya da gelişmeyebilir <sup>(53)</sup>.
- ✓ **PRİSm:** Bu terim, oranı korunmuş ( $FEV_1/FVC \geq 0,7$ ) ancak bozulmuş spirometrisi olan bireyleri tanımlar ( $FEV_1 < \%80$  referans, post bronkodilatasyon) <sup>(54)</sup>.

#### 2.1.3.9. Sosyoekonomik durum

Sosyoekonomik düzeyi düşük koşullarda yaşayan insanlarda akciğer fonksiyonlarının da daha düşük olmasından dolayı KOAH gelişimi daha fazladır ve seyri daha hızlı seyretmektedir <sup>(50)</sup>.

#### 2.1.4. Patofizyoloji

KOAH'ın patolojik değişiklikleri daha çok hava yollarında bulunmakla birlikte akciğer parankimi ve damarlarında da görülür. Bireyde patolojik değişikliklerin paterni, altta yatan hastalığın özelliklerine, genetik duyarlılığa ve hastalığın şiddetine bağlıdır <sup>(52)</sup>. KOAH'ta histopatolojik/patolojik özellikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2. KOAH'ta Histopatolojik ve Patolojik Özellikler**

| Hava yolları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Akciğer parankimi                                                                                                            | Pulmoner damarlar                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Hava yollarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu</li><li>• Respiratuvar bronşiolit</li><li>• Terminal ve respiratuvar bronşiollerin inflamasyon ve fibrozisi</li><li>• Terminal bronşiollerde azalma</li><li>• Goblet hücre metaplazi, submukozal bezlerde genişleme</li><li>• Skuamöz disfonksiyon</li><li>• Düz kaslarda hipertrofi</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• İnflamatuvar hücre infiltrasyonu</li><li>• Elastik doku harabiyeti amfizem</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• İntimal kalınlaşma</li><li>• Media tabakasında düz kas hiperplazisi</li></ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                              |                                                                                                                       |
| <p>Hava yollarında direnç artışı<br/>İlerleyici hava akım kısıtlılığı<br/>Hava hapsi<br/>Gaz değişiminde anormallikler<br/>kor pulmonale<br/>pulmoner hipertansiyon</p>                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                              |                                                                                                                       |

KOAH'ın patogeneğinde mukus sekresyon artışı ve doku harabiyeti olmak üzere temel iki patolojik durum yer alır. Kronik bronşitin temel özellik olan mukusun aşırı salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı ve diğer irritan maddelere kronik maruziyet sonucunda submukozal bez kütlelerinde ve yüzey epitelinde mukus salgılayan goblet hücre sayısında artış olmaktadır. Ayrıca düz kas hiperplazisi, bronşiyal duvar kalınlaşması, kartilaj atrofisi, fokal skuamöz metaplazi meydana gelmesi sonucu silialı hücre sayısında ve ortalama silia uzunluğunda azalma meydana gelmektedir (55).

Hava yolu mukozasında meydana gelen inflamasyon, bronş ve bronşiollerde ödeme neden olurken, düz kas kitlesinde artış ve peribronşial fibrozis ile sonuçlanmaktadır. Bu oluşumlar hava yolunda daralmaya yol açar. İrritanlar, alveoler makrofajlar üzerinden

veya küçük hava yollarından alveollere yansıyan inflamatuvar süreç nedeniyle doku kaybına yol açar. Kollagen, elastin ve ekstrasellüler matrisin zarar görmesi akciğer dokusunun elastikiyetini azaltır. Hem daralan hava yolları hem de akciğer dokusundaki bozulma nedeniyle havayolu basıncı artar. Akciğerler inspirasyonda kolayca dolar, ancak ekspiryumda hava yollarının açık kalması zorlaştığından hava yolları erken kapanır. Bu durum, her solukta akciğerde kalan hava miktarının artmasına ve alveollerin tamamen boşalamamasına neden olur. Bu, küçük hava yollarında ve kapiller damarlarda daralma ve kan akımının azalmasına sebep olur <sup>(55)</sup>.

Ekspirasyonun kısıtlanması, havayolu fizyopatolojisinde temel bir olaydır ve alveoller alanda gaz değişiminin etkili bir şekilde gerçekleştirilememesine neden olur. Ventilasyon/perfüzyon dengesizliği gelişir. Bu durum hipoksi ve sonrasında hiperkapniye yol açar. Hipoksi, pulmoner arteriyel epitelini uyarak hipoksik vazokonstriksiyon refleksini tetikler ve pulmoner arterler daralır. Uzun süreli hipoksi durumu, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gibi klinik olarak ifade edilen sorunlara neden olabilir <sup>(55)</sup>.

### **2.1.5. Klinik Özellikler**

#### **2.1.5.1. Teşhis**

Kronik olarak nefes darlığı, balgam çıkarma ve öksürük şikayetleri olan ve/veya risk faktörlerine temas öyküsü olan kişilerde KOAH akla gelmelidir. KOAH tanısı için spirometrik inceleme gereklidir. İnhaler bronkodilatör sonrasında yapılan solunum fonksiyon testinde sonucun FEV<sub>1</sub>/FVC<%70 olması kişide kalıcı hava akımı kısıtlanması olduğunu doğrulamaktadır <sup>(50)</sup>.

#### **2.1.5.2. Semptomlar**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının üç temel semptomu; nefes darlığı, kronik öksürük ve balgam üretimidir. Bunlardan erken dönemde en sık görülen semptom efor dispnesidir <sup>(50)</sup>.

- ✓ **Dispne:** Nefes darlığı KOAH'ın en temel semptomudur. İlk olarak efor dispnesi olarak ortaya çıkabilir. KOAH'ta nefes darlığının derecesi 5 seviyeli mMRC (modified Medical Research Council) skalası ile değerlendirilmektedir (tablo 3)
- ✓ **Öksürük:** KOAH'ın ilk belirtisi kronik öksürük olabilir. Başlangıçta öksürük aralıklı iken daha sonra sürekli bir hal alır ve genellikle gün boyunca sürebilir.
- ✓ **Balgam:** KOAH hastaları genellikle öksürürken az miktarda, koyu kıvamı balgam çıkarırlar.
- ✓ **Hışiltılı Solunum (Wheezing) ve Göğüste Sıkışma Hissi:** Hışiltılı solunum ve göğüs sıkışması, spesifik olmayan semptomlardır.
- ✓ **Yorgunluk:** Yorgunluk subjektif bir his olup en sık ve rahatsız edici semptomlardan birisidir.
- ✓ **Diğer:** Kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, anoreksiya, depresyon KOAH hastalarında görülen klinik semptomlardır.

**Tablo 3. Nefes Darlığının Şiddetini Değerlendiren mMRC Dispne Skalası**

| Derece        | Tanım                                                                                                                         |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evre 0</b> | Nefesim sadece ağır egzersiz esnasında daralıyor.                                                                             |
| <b>Evre 1</b> | Nefesim sadece düz yolda hızlı yürürken veya hafif yokuş çıkarken daralıyor.                                                  |
| <b>Evre 2</b> | Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum. |
| <b>Evre 3</b> | Nefesim düz yolda 100 m ya da birkaç dakika yürüdükten sonra daralıyor ve duruyorum.                                          |
| <b>Evre 4</b> | Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefesim daralıyor.                                          |

### 2.1.5.3. Fizik Muayene

KOAH'ta erken süreçte solunum seslerini dinlemekle ekspiryumda uzama duyulabilir. Daha ileri dönemlerde hışıltılı solunum, büyük dudak solunumu saptanmaya başlanır ve boyundaki yardımcı solunum kaslarının inspeksiyonda solunuma katıldığı gözlemlenir. “Hoover belirtisi” denilen göğüs ön arka çapında artış ve alt interkostal aralıklarda paradoksal içe çekilme görülür. Hasta bireyler daha rahat nefes alabilmek ve solunuma yardımcı olmak için soluk alırken öne doğru eğilirler. Göğüsün ekspansiyonunda azalma olur ve sonorite artar. Oskültasyonda ise ekspiryumda uzama meydana gelir. Özellikle ekspiryumda yaygın wheezing ve amfizem ise her iki akciğerde solunum seslerinde azalma saptanır. İlerlemiş evrelerde hipoksemi ve hiperkapninin meydana gelmesi ile santral ve periferik siyanoz, uyuklama hali, konfüzyon, somnolans ve flapping tremor gözlemlenir <sup>(50)</sup>.

### 2.1.6. Spirometrik İnceleme

Solunum fonksiyon testleri KOAH'ın tanısında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır. KOAH kesin tanısı spirometri ile konulmaktadır. Teşhis için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verilerek en az 15-20 dakikalık bir süre beklenir. Akabinde ölçülen FEV1/FVC oranı %70' den küçükse, kalıcı hava akımı obstrüksiyonu doğrulanmış olur <sup>(50)</sup>.

### 2.1.7. Değerlendirme

KOAH tanısı spirometri ile doğrulandıktan sonra, tedaviye rehberlik etmek için KOAH değerlendirmesi hava obstrüksiyonunun ciddiyeti, mevcut semptomların niteliği ve ciddiyeti, orta ve şiddetli alevlenme öykü olması ve gelecek risklerin ve komorbiditelerin varlığının sorgulanıp değerlendirilmesine odaklanılmalıdır. Hava yolu kısıtlamasının derecesi, postbronkodilatör FEV1/FVC<%70 olan hastalarda FEV1 değerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 4) <sup>(50)</sup>.

**Tablo 4. Spirometrik Değerlere Göre KOAH'ın Derecelendirilmesi**

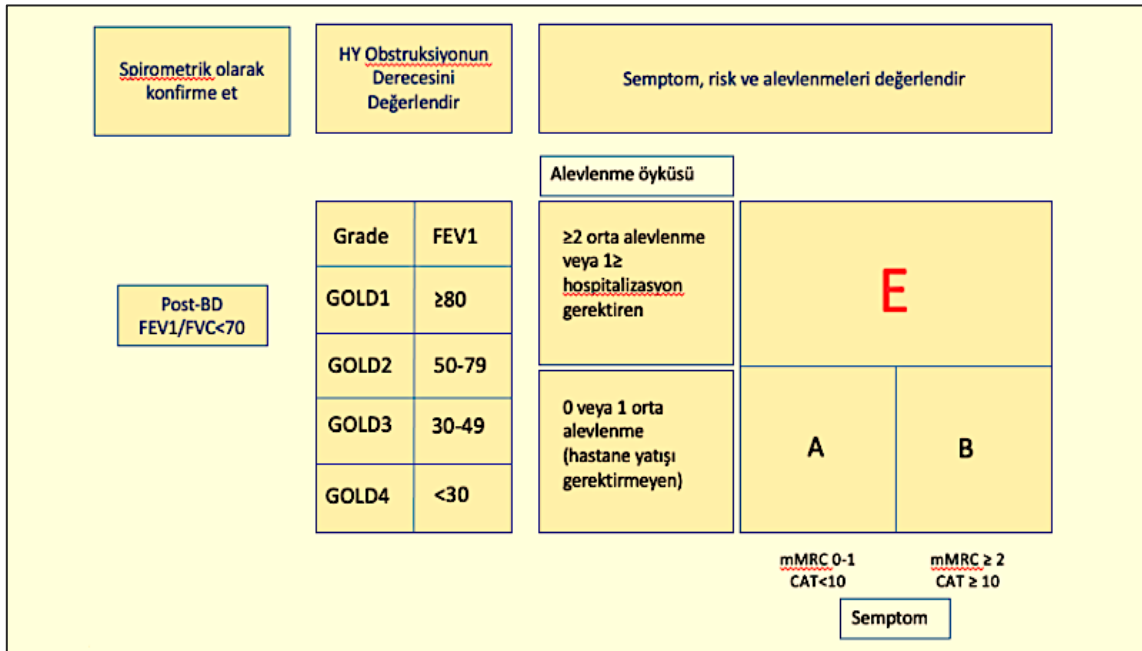
| KOAH hastalarında (FEV <sub>1</sub> /FVC<0.7) |              |                                                         |
|-----------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------|
| <b>GOLD 1</b>                                 | Hafif        | FEV <sub>1</sub> beklenenin %80 ve üzerinde             |
| <b>GOLD 2</b>                                 | Orta         | FEV <sub>1</sub> beklenenin ≥%50'si ile <%80'i arasında |
| <b>GOLD 3</b>                                 | Şiddetli     | FEV <sub>1</sub> beklenenin ≥%30'u ile <%50'i arasında  |
| <b>GOLD 4</b>                                 | Çok Şiddetli | FEV <sub>1</sub> beklenenin <%30'u                      |

KOAH'ta semptomları değerlendirmede en yaygın kullanılan iki ölçüm; mMRC dispne skoru ve KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) ölçütüdür. mMRC skalası; nefes darlığını fiziksel aktivitelerin yapılma derecesine göre derecelendiren 5 maddelik bir testtir (Tablo-5) <sup>(50)</sup>.

**Tablo-5 KOAH Değerlendirme Anketi (CAT)**

| Değerlendirilen parametreler                                  | Derecelendirme | Değerlendirilen parametreler                                 |
|---------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------|
| Hiç öksürmüyorum                                              | 0 1 2 3 4 5    | Sürekli öksürüyorum                                          |
| Akciğerlerimde hiç balgam yok                                 | 0 1 2 3 4 5    | Akciğerlerim tamamen balgam dolu                             |
| Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum                    | 0 1 2 3 4 5    | Göğsümde çok daralma hissi var                               |
| Nefesim yokuş veya bir kat merdiven çıkarken daralmıyor       | 0 1 2 3 4 5    | Nefesim yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda çok daralıyor |
| Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum                       | 0 1 2 3 4 5    | Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum                       |
| Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkmaya hiç çekinmiyorum | 0 1 2 3 4 5    | Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkmaya çekiniyorum     |
| Rahat uyuyorum                                                | 0 1 2 3 4 5    | Akciğerlerimden nedeniyle rahat uyuyamıyorum                 |
| Kendimi çok enerjik hissediyorum                              | 0 1 2 3 4 5    | Kendimi hiç enerjik hissetmiyorum                            |
| Toplam Skor:                                                  |                |                                                              |

GOLD sistemi hastaları alevlenme veya hastaneye yatış riskleri ve semptom durumuna göre 3 kategoride sınıflandırmaktadır ve bu gruplamaya göre tedavi önermektedir (Şekil 1) <sup>(50)</sup>.



Şekil 1. KOAH'ta Birleşik Değerlendirme

### 2.1.8. Komorbiditeler

KOAH'ın pulmoner ve ekstrapulmoner etkileri vardır ve sistemik etkiler daha çok sistemik inflamasyon ile artan oksidatif stres, dolaşımda artan inflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanları ile gerçekleşmektedir. Sistemik inflamasyon komorbiditelere de yol açmaktadır <sup>(56)</sup>. Komorbiditeler mortalite ve morbiditeyi artırır ve prognozu kötü yönde etkiler. Komorbiditeler hastanın yaşam kalitesinde bozulmaya, morbiditede ve mortalitede artışa, ekonomik olarak önemli bir yüke neden olabilir <sup>(57)</sup>.

Komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklar, akciğer kanseri, anksiyete, depresyon, iskelet kas güçsüzlüğü, osteoporoz, anemi, diabetes mellitus, metabolik sendrom, obstrüktif uyku apne sendromu, gastro-özefageal reflü ve bronşektazi yer almaktadır.

En sık görülen komorbidite kardiyovasküler hastalıklar iken ikinci sırada ise anksiyete ve depresyon gelir (Tablo 6) <sup>(56)</sup>.

**Tablo 6. KOAH Ayırıcı Tanısı**

| TANI                                       | ÖZELLİKLER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Orta yaşta başlar ve semptomlar yavaş ilerler</li> <li>Sigara içmeyenlerde de ortaya çıkabilmesine rağmen uzun sigara içme öyküsü vardır</li> <li>Yükse ölçüde geri dönüşü olmayan hava akımı obstrüksiyonu vardır.</li> </ul>                                                              |
| <b>Astım</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Yaşamın erken dönemlerinde genellikle de çocuklukta başlar ve semptomlar günden güne değişir</li> <li>Gece ve sabahın erken saatlerinde semptomlar ortaya çıkar Alerjik rinit ve/veya egzema olabilir</li> <li>Yüksek ölçüde geri döndürülebilir hava akımı obstrüksiyonu vardır</li> </ul> |
| <b>Bronşektazi</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bol pürülan balgam çıkarma vardır</li> <li>Oskültasyonda kaba raller, parmaklarda çomaklaşma vardır</li> <li>Akciğer grafisi/YRBT bronşiyal genişlemeyi, bronşiyal duvar kalınlaşmasını gösterir</li> </ul>                                                                                 |
| <b>Diffüz panbronşiyolit</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hastaların çoğu erkek ve sigara öyküsü yoktur</li> <li>Neredeyse hepsinde kronik sinüzit vardır</li> <li>PAAG ve YRBT'de yaygın küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon görülür</li> </ul>                                                                                 |
| <b>Kalp yetmezliği</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Akciğer grafisinde genişlemiş kalp ve akciğer ödemi görülür</li> <li>Solunum fonksiyon testleri volüm kısıtlanması ile seyreder, hava akımı kısıtlanması yoktur</li> </ul>                                                                                                                  |
| <b>Obliteratif bronşiyolit</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sigara öyküsü yoktur, genç yaşta başlar</li> <li>Romatoid artrit veya kök hücre nakli öyküsü olabilir</li> <li>Ekspirasyon sırasındaki YRBT'de hipodens alanlar ve mozaik atenuasyon görülür</li> </ul>                                                                                     |
| <b>Tüberküloz</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Her yaşta başlangıç olabilir</li> <li>PAAG'de üst zonda skarlaşma ve/veya kalsifiye granülomlar görülür</li> <li>Mikrobiyolojik doğrulama gereklidir</li> </ul>                                                                                                                             |
| <b>Santral Havayolu Obstrüksiyonu</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Monofonik hırıltı veya stridor vardır</li> <li>Akım volüm eğrisinde değişken inspiratuvar veya fiks obstrüksiyon vardır</li> </ul>                                                                                                                                                          |

**YRBT:** Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

Komorbiditeler, alevlenmelerin başlamasını tetikleyebilir veya şiddetini artırabilir. Alevlenmelerin ciddiyeti, hastaneye yatış ihtiyacı ve ölüm riski, sadece akciğer fonksiyonları ile değil, aynı zamanda var olan komorbiditelerin türü ve sayısı ile de ilişkilidir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, osteoporoz ve diğer sistemik sağlık sorunları, KOAH'lı bireylerde alevlenmelerin seyrini etkileyebilir.

### 2.1.9. Ayırıcı Tanı

Dispne, öksürük ve balgam ile başvuran hastalarda kalp yetmezliği, KOAH, astım, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı, tromboembolik hastalık, tüberküloz gibi çeşitli sebepler olabileceği için ayırıcı tanının yapılması önemlidir (Tablo 6) <sup>(50)</sup>.

### 2.1.10. Tedavi

KOAH'ın tedavisi tüm hastalarda hasta bazlı özgü ve bireysel olmalıdır. Genel olarak tüm hastalarda; sigarayı bırakma, partikül ve gaz maruziyetlerinden kaçınma, solunum yolu enfeksiyonlarına karşı aşılama, doğru inhaler kullanım tekniği, alevlenmeyi tanımlama ve alevlenme yönetimi hakkında eğitimlerde ortak bir yol izlenmelidir <sup>(50)</sup>.

#### 2.1.10.1. Genel Önlemler

Genel önlemler içinde hasta eğitimi, sigara bıraktırma, inhaler ilaç kullanım tekniği, pulmoner rehabilitasyon, aşı ve beslenme yer alır.

- ✓ **Hasta Eğitimi:** Hasta eğitimi konuları arasında risk faktörlerinin azaltılması ilaçların uygun şekilde uygulanıp kullanılması, alevlenmelerin ve komplikasyonların tanınması ve tedavi edilmesi, nefes darlığının en aza indirilmesi ve evde oksijen uzun süreli tedavisi kullanma yer alır <sup>(58)</sup>.
- ✓ **Sigara Bırakma:** Sigara, hastalığın oluşumunda ve prognozunda önemli bir yere sahiptir. Sigarayı bırakmanın teşvik edilmesi; sigara içen, elektronik sigara veya diğer inhaler ajanları kullanan tüm bireyler için KOAH yönetiminde önemli bir adımdır <sup>(58)</sup>.
- ✓ **İnhaler teknik:** Günümüzde 22 farklı inhaler cihaz ve yaklaşık 33 farklı inhaler tedavi seçeneği bulunmaktadır. Çoğu cihaz da birbirinden farklı olup ve kullanımda

izlenmesi gereken farklı basamaklar vardır. Hasta kontrollerinde inhaler tekniği gözden geçirilmeli ve doğru teknik ise yeniden pekiştirilmelidir. Hastanın kullandığı inhaler cihaz tipi sayısı ne kadar az ise hata yapma olasılığı o kadar azalır <sup>(50)</sup>.

- ✓ **Pulmoner Rehabilitasyon:** Hastaya göre kişiselleştirilmiş egzersiz programı, eğitim, psikososyal destek, sigara bırakma ve nütrisyon desteği içeren multidisipliner bir tedavi yöntemidir. pulmoner rehabilitasyon tüm KOAH'lı hastalarda endikasyonu mevcuttur <sup>(50)</sup>. Pulmoner rehabilitasyon stabil hastalıkta hayat kalitesi ve fonksiyonel kapasiteyi arttırmakta; alevlenme döneminde erken mortalite riskini ve tekrarlayan hastane yatışlarını azaltmaktadır <sup>(59)</sup>.
- ✓ **Aşı:** Enfeksiyon KOAH alevlenmelerinin önemli bir nedenidir. İnfluenza aşılması, alevlenme sayısını ve influenzaya bağlı hastaneye yatışlarını azaltır <sup>(60)</sup>. Her hastaya mevsimsel influenza aşısının yapılması ve her yıl tekrarlanması önerilmelidir. Pnömonoka karşı aşılama, KOAH hastalarında alevlenmeleri ve toplumdan edinilmiş pnömoniye azaltır <sup>(61)</sup>. KOAH'lı tüm hastalara uygun pnömokok aşısı önerilmelidir <sup>(62)</sup>. COVID-19'a karşı aşılama, hastaneye yatış ve ciddi enfeksiyon riskini azaltır <sup>(63)</sup>. KOAH'lı tüm hastalara uygun rapellerle COVID-19 aşılması önerilmelidir. Boğmacaya karşı (Tdap: tetanoz, difteri, aselüler boğmaca) ( $\geq 19$  yaş) Tdap dozu almamış veya boğmaca aşı durumu bilinmiyor ise 1 doz Tdap takiben her 10 yılda bir Td almalıdır <sup>(64)</sup>. 50 yaş üzeri KOAH'lı immün suprese olmayan erişkinlere zona hastalığına karşı Herpes Zoster aşısı uygulanmalıdır <sup>(65)</sup>.
- ✓ **Beslenme:** Aşırı kilolu hastalar ve obez hastalar için, aşırı kilo dispneye katkıda bulunabilir. Kilo kaybı egzersiz toleransını artırmaya ve dispneyi azaltmaya yardımcı olabilir. KOAH'lı kaşektik hastalarda beslenme desteği kilo alımı, solunum kaslarında güçlenme ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeye yol açar <sup>(66)</sup>.

#### 2.1.10.2. Stabil KOAH Tedavisi

Stabil KOAH tedavisi ilaç ve ilaç dışı olmak üzere iki tedavi grubuna ayrılır ve hastanın ihtiyacına göre tedavi biçimlendirilir.

**Farmakolojik Tedavi:** İlaç tedavisinin amacı semptomları hafifletme, alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltma, sağlık durumunu iyileştirmektir <sup>(50)</sup>.

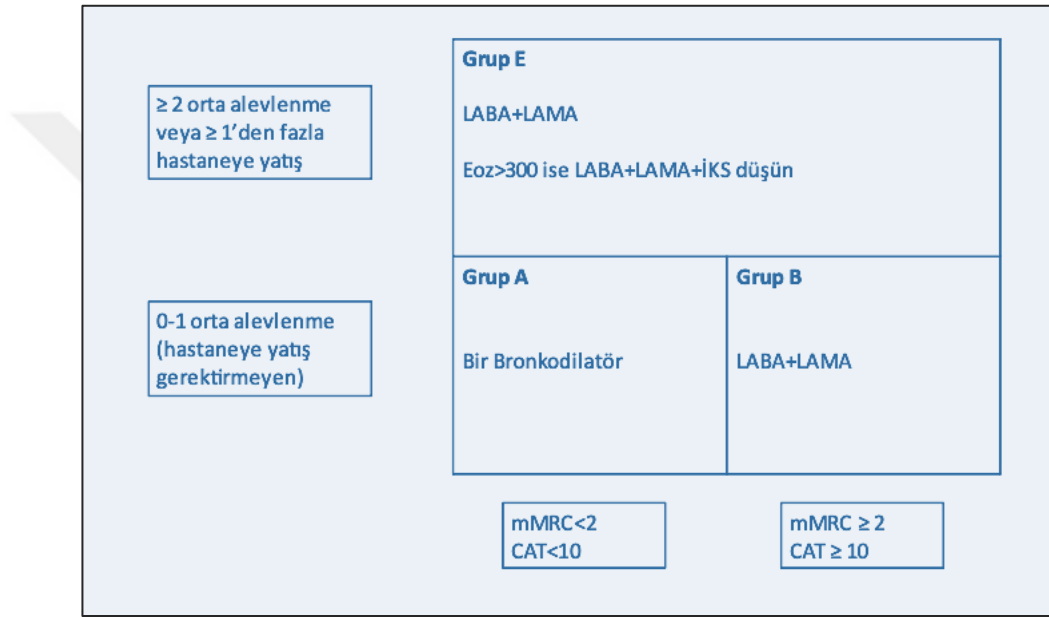
Bronkodilatörlerden olan  $\beta_2$  agonistler, havayolu düz kas hücrelerinin membranındaki  $\beta_2$  reseptörleri uyarmak suretiyle hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini artırarak işlev görürler <sup>(67)</sup>. Antimuskarinikler ise düz kastaki M3 muskarinik reseptörlerini bloke ederek ve dolayısıyla bronkokonstriksiyonu engelleyerek etki ederler. Metilksantinlerin tedavi aralıklarının dar ve yan etkilerinin fazla olmasından dolayı tedavideki önemleri azdır. İnhaler kortikosteroidler (İKS); KOAH ile ilişkili enflamasyonun kortikosteroid tedavisine cevabı sınırlıdır. Bundan dolayı KOAH tedavisinde bronkodilatörlerle kombine edilerek kullanılır <sup>(68)</sup>. Roflumilast, selektif PDE-4 inhibitörü olup hücrel inflamatuvar aktiviteyi hücre içi cAMP düzeyini artırarak azaltır. Bronkodilatör etkisi yoktur <sup>(69)</sup>.

Makrolidlerin antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkileri vardır. Makrolidler biyofilm üretimini değiştirir ve alveolar makrofajların bakteriyel klirens ve fagositoz yeteneğini artırır. bu etkileri ile kullanılırlar. Alevlenmeye eğilimli KOAH'lı hastalarda makrolidlerden; azitromisin veya eritromisinin bir yıl kullanılması, olağan tedavi ile karşılaştırıldığında alevlenme riskini azaltır. KOAH'ta alevlenmeyi azaltabilen ve sağlıkta kısmi iyileşme sağlayabilen diğer ilaçlar; N-asetil sistein, karbosistein, erdosteine gibi mukolitik ajanlardır <sup>(70)</sup>.

GOLD 2023 klavuzu, hastaları alevlenme ve semptom durumuna göre 3 kategoride sınıflandırmaktadır ve tedaviyi bu gruplamaya göre önermektedir (Şekil 2) <sup>(50)</sup> Semptom durumu mMRC skoru veya CAT skoru ile ölçülmektedir. Yüksek semptomatik olma durumu mMRC $\geq 2$  veya CAT $\geq 10$  durumudur. Alevlenme riski yüksek olan hastalar; son 1 yılda  $\geq 2$  orta (antibiyotik veya sistemik steroid gerektiren alevlenme) veya son 1 yılda  $\geq 1$  hastane yatışı gerektiren alevlenme olarak tanımlanır <sup>(50)</sup>.

- ✓ **Grup A:** Hastalara nefes darlığı üzerindeki etkisine göre kısa veya uzun etkili bir bronkodilatör tedavi önerilmelidir.
- ✓ **Grup B:** Başlangıç tedavisi LABA+LAMA ile olmalıdır. Yapılan çalışmalara göre CAT skoru  $\geq 10$  olan ve bir önceki yıl orta alevlenme sayısı  $< 2$  olan hastalarda LABA+LAMA tedavisinin tek başına LAMA'ya göre daha üstün olduğu görülmüştür <sup>(71)</sup>.

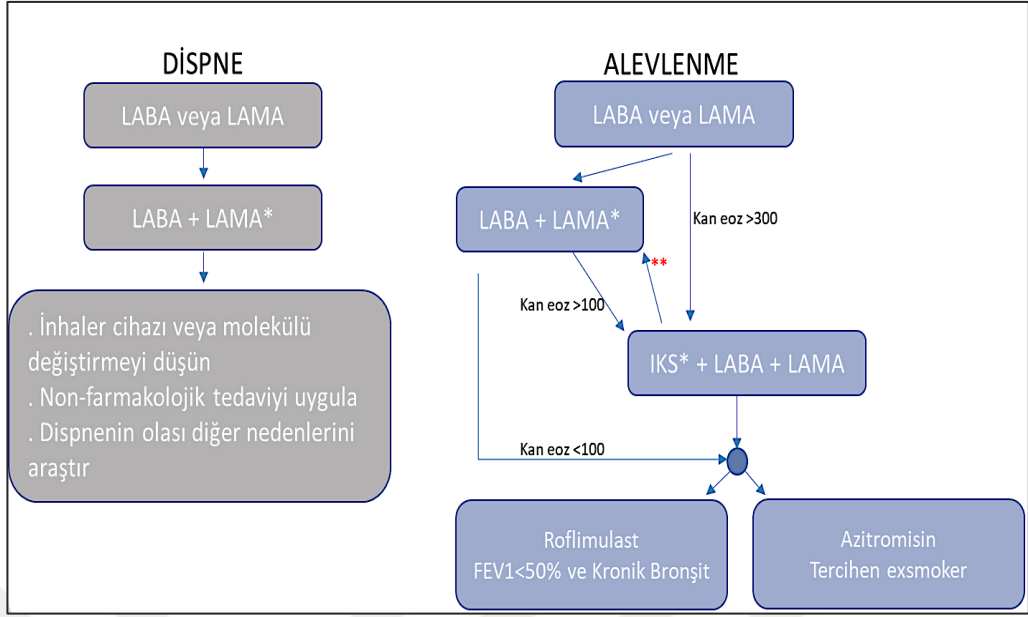
- ✓ **Grup E:** Sistematik bir derlemede, uzun etkili bronkodilatörlerle kıyaslandığında LABA+LAMA kombinasyonu KOAH alevlenmelerini azaltmada en etkili tedavi olduğu gösterilmiştir<sup>(72)</sup>. Grup E hastalarında LABA+LAMA tercih edilen başlangıç tedavisidir.. İnhaler kortikosteroid endikasyonu varsa LABA+LAMA+İKS kombinasyonu, LABA+İKS'ye üstün bulunmuştur ve tercih edilmelidir<sup>(73)</sup>. Eos $\geq$ 300/mm<sup>3</sup> ise LABA+LAMA+İKS tedavisi düşünülmelidir.



Şekil 2. GOLD 2023 Başlangıç Farmakolojik Tedavi Önerisi

### Tedavi takibi ve değerlendirilmesi:

Takibe gelen hastada semptom ve alevlenme durumu sorgulanarak nefes darlığının devam etmesi veya alevlenmelerin olması mevcudiyetinde tedavi yolağı kararlaştırılır. Hasta takiplerinde tedavi kararı verilirken hangi GOLD evresinde olduğuna bakılmaz<sup>(50)</sup>.



**Şekil 3. GOLD 2023 İzlemde Farmakolojik Tedavi Önerisi**

\*Tek inhaler cihaz multiple inhaler cihazdan daha etkili ve uygundur.

\*\* Pnömoni ya da diğer yan etkiler varsa İKS tedavisi azaltılmalıdır.

✓ **Dispne yoluyla:** Hasta tedavi olarak sadece LABA veya LAMA tedavisi alırken dispne şikayeti devam ediyorsa, LABA+LAMA kombine tedavisine geçilebilir. Bu şekilde eklenen ikinci uzun etkili bronkodilatör semptomları iyileştirmezse, inhaler cihazı veya moleküllerini değiştirme önerilir.

✓ **Alevlenme yoluyla:** Sadece LABA veya LAMA kullanan bir hasta alevleniyorsa her iki ilaç kombine edilerek LABA+LAMA'ya geçilebilir. Hasta tek başına LABA veya LAMA kullanırken alevlenme geçiriyor ve bakılan periferik kan eozinofil sayısı  $\geq 300/\text{mm}^3$  ise İKS+LABA+LAMA'ya geçilebilir. Hasta LABA+LAMA alevlenme geçiriyorsa 2 yolak düşünülebilir. Periferik kan eozinofil düzeyi  $> 100/\text{mm}^3$  olan hastada İKS+LABA+LAMA'ya geçilebilir,  $< 100/\text{mm}^3$  olan hastalarda İKS'nin etkili olması beklenmediğinden bu gruba PDE-4 inhibitörü olan roflumilast ya da makrolid tedavisi verilebilir. Roflumilastın önerildiği yerler ise  $\text{FEV}_1 < \%50$  olan, kronik bronşitik fenotipi olan ve son bir yılda en az bir hastane yatışı gerektiren alevlenme öyküsü olan hastalardır. Azitromisin, makrolid tedavilerinde en çok kullanılan ajan olup etkisi sigarayı bırakmış hastalarda daha fazladır. Azitromisin bir yıl süreyle haftada üç gün 500 mg/gün önerilir.

Azitromisin kullanırken ilaca karşı direnç gelişimi, uzamış QTc süresi ve işitme kaybı gelişebilir, bunlara dikkat edilmesi gerekir (Şekil 3) <sup>(50)</sup>.

**Non-Farmakolojik Tedavi:** Farmakolojik tedaviyi tamamlayıcı niteliktedir ve kapsamlı KOAH yönetiminin bir parçasını oluşturmaktadır. İlaç dışı tedaviler pulmoner rehabilitasyon (PR), uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), uzun süreli non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) tedavisi, cerrahi tedaviler ve bronkoskopik volüm azaltıcı tedavilerden (BVAT) oluşmaktadır <sup>(50)</sup>.

## 2.2. KİSTİK FİBROZİS

### 2.2.1. Tanım

Kistik fibrozis, KFTR genindeki mutasyonların neden olduğu, otozomal resesif geçişli, monogenetik, multisistemik bir hastalıktır <sup>(2)</sup>. KFTR proteini, mukozal yüzeyin sıvı ve elektrolit homeostazının temel düzenleyicisidir. KFTR proteinindeki yapısal ve fonksiyonel bozukluk başlıca solunum ve gastrointestinal sistemde olmak üzere sekresyonlarda koyulaşmaya ve visköz mukus birikimine neden olur. Mukus birikimiyle oluşan obstrüksiyon enfeksiyonlara, inflamasyona, yetersiz beslenmeye ve ilerleyici çoklu organ işlev bozukluğuna yol açar <sup>(74)</sup>.

### 2.2.2. Epidemiyoloji

Kistik fibrozis insidansı ve prevalansı dünya çapında farklı ülkelerde değişiklik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey Avrupa ve Avustralya'da yaklaşık 3500 canlı doğumda bir görülmektedir. İspanya, Afrika ve Asya kökenlilerde insidansın daha düşük olduğu bilinmektedir. Türkiye'de kistik fibrozis sıklığının Kuzey Avrupa ülkelerine benzer olduğu bilinmesine rağmen akraba evliliği sıklığı nedeniyle daha yüksek olabileceği düşünülmektedir <sup>(75)</sup>.

### 2.2.3. Ülkemizde Kistik Fibrozis

Ülkemizde KF insidans ve prevelansına ait sınırlı sayıda veri bulunmakta olup 1973 yılında Gürson ve ark.'larının yaptığı çalışmaya göre insidans 1:3000 olarak saptanmıştır<sup>(76)</sup>. Kılınç ve ark.'nın 2002 yılında, 83 Türk KF hastasında KFTR lokusunu analiz ettiği bir çalışmada Türk hastalardaki KF varyantlarının %75'ini 36 farklı varyantın oluşturduğu ve yedi yeni varyantın tespit edildiği belirtilmiştir. F508del varyantı sıklığının %23,5 olduğu bildirilmiştir<sup>(77)</sup>. Cinel ve ark.'larının 2012 yılında, Hacettepe Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 17 yaş ve üzeri 40 KF hastası ile yaptığı bir çalışmada KF'nin sadece çocukların değil, erişkinlerin de hastalığı olduğu belirtilmiştir<sup>(78)</sup>.

Ülkemizde KF hasta sayısı kesin olarak bilinmemektedir. Türkiye'de KF demografik yapısını daha iyi anlayabilmek için “Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği” tarafından 2017 yılında Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi (UKKS) oluşturulmuştur. UKKS raporlarında hastaların demografik verileri, genetik mutasyonları, solunum fonksiyon testi sonuçları, solunum enfeksiyonu etkenleri, vücut ağırlığı ve boy z-skorumları, hastane yatışları, solunum, gastrointestinal, endokrin ve diğer sistem komplikasyonları ve tedavileri, KFTR modülatör tedavileri, transplantasyon ve mortaliteleri kaydedilmiştir<sup>(79)</sup>.

### 2.2.4. Genetik

Kistik fibrozis 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.2) yer alan ve 1480 aminoasitten oluşan KFTR proteinini kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu meydana gelen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır<sup>(80)</sup>. Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini kodlayan gende 2000'den fazla varyant tanımlanmıştır<sup>(81)</sup>. Dünya çapında ve özellikle Avrupa kökenli bireylerde en sık bildiren varyant c.1521\_1523delCTT (F508del) varyantıdır. F508del varyantı; 10. ekzonda üç bazlık delesyon ile 508. pozisyonda fenilalanin aminoasidini kodlayan üç bazın silinmesi sonucu oluşur<sup>(82)</sup>. Ülkemizde bu varyantın görülme sıklığı %20-30 olarak saptanmıştır<sup>(83)</sup>.

#### 2.2.4.1. KFTR Varyantlarının Moleküler Mekanizma ile Sınıflandırılması

Kistik fibroziste tanımlanan varyantların KFTR proteininin üretimi, katlanması ve hücre membranındaki fonksiyonu üzerine farklı etkileri vardır ve yedi sınıfa ayrılır. KFTR varyantlarının çeşitliliğini anlamak, doğru teşhis, hastalık ilerlemesinin tahmini, her birey için spesifik moleküler tedavilerin belirlenmesi ve sonraki gebeliklerde genetik danışmanlık için kritik öneme sahiptir <sup>(84)</sup>. KFTR mutasyon sınıflaması, özellikleri ve spesifik örnekleri tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7. Kistik Fibrozis Mutasyon Sınıflaması Ve Özellikleri**

|                | <b>KFTR Defekti</b>              | <b>Mutasyon Tipi</b>                                | <b>Mutasyon Örnekleri</b>                                 |
|----------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Sınıf 1</b> | Sentez defekti, protein yok      | Anlamsız(nonsense),<br>çerçeve kayması (frameshift) | E822X, G452X, R1162X,<br>R553X, W128X                     |
| <b>Sınıf 2</b> | Proteozom aracılı iletim defekti | Yanlış anlamlı (missense)                           | F508del, G85E, N1303K,<br>I507del, R1066C, S459R,<br>G85E |
| <b>Sınıf 3</b> | Kanal regülasyonunda defekt      | Yanlış anlamlı (missense)                           | G178R, G551D, G551S,<br>S549N, G1244E, G1349D             |
| <b>Sınıf 4</b> | Kanal iletiminde azalma          | Yanlış anlamlı (missense)                           | D1152H, R117H, R347P                                      |
| <b>Sınıf 5</b> | Protein sentezinde azalma        | Kesme defekti, yanlış anlamlı (missense)            | A455E, 3849+10kb C>T,<br>D565G,                           |
| <b>Sınıf 6</b> | Protein stabilitesinde azalma    | Yanlış anlamlı (missense)                           | 4326delTC, 4279insA,<br>Q1412X                            |
| <b>Sınıf 7</b> | Protein sentezi yok              | Çerçeve kayması (frameshift)                        | 1717-1G>A, Dele2,3                                        |

#### 2.2.4.2. Genotip – Fenotip İlişkisi

KFTR genotipinin klinik fenotip üzerine etkisi organa spesifiktir. Vas deferens KFTR fonksiyon kaybına en duyarlı organdır. KF fenotipinde terde yüksek  $Cl^-$

konsantrasyonu, sık akciğer enfeksiyonu, akciğer fonksiyonlarında azalma, ekzokrin pankreas yetersizliği, doğumda mekonyum ileus öyküsü, KF ile ilişkili erken başlangıçlı diabetes mellitus (KFİD), beslenme yetersizliği, büyüme ve gelişme geriliği ve erkeklerde konjenital vas deferens yokluğu görülür <sup>(85)</sup>.

Sınıf 1-2-3-7 varyantı taşıyan hastalar, KFTR fonksiyonu olmadığı için daha şiddetli klinik belirtilerle başvurur ve hastalık daha ağır seyreder. Sınıf 4-5 varyantı taşıyan hastalarda kısmen KFTR fonksiyonunun olması nedeniyle hafif bir fenotip ve geç başlangıçlı akciğer hastalığı görülür. Sınıf 1-2-3-6 varyantları taşıyan hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği, sınıf 4-5 varyantı taşıyan hastalara göre daha siktir <sup>(86)</sup>. Genotip ile pankreatik yetmezlik arasında güçlü bir genotip–fenotip ilişkisi bulunurken, akciğer hastalığı ile bilinen varyantlar arasında genotip–fenotip ilişkisi kurulamamıştır <sup>(87)</sup>.

### **2.2.5. Patogenez**

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini sentezinde azalma, aktifleşme veya işlev bozukluğuna neden olan varyantlar patogenezde temel rol oynar. KFTR proteini  $Cl^-$  ve bikarbonat ( $HCO_3^-$ ) iyonlarının transportunda görev alır. KFTR fonksiyon bozukluğunda  $Cl^-$  transportunda azalma pankreas, solunum yolları, gastrointestinal sistem, karaciğer ve üreme organlarında sekresyonlarda koyulaşma ile sonuçlanır <sup>(88)</sup>. Kalın ve yapışkan mukus nedeniyle bronşektazi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, sinüzit, pankreatik yetmezlik, safra taşı oluşumu, mekonyum ileusu ve infertilite gibi komplikasyonlar görülür <sup>(89)</sup>.

#### **2.2.5.1. KFTR Protein Yapısı**

KFTR proteini, epitel dokuda sıvı ve elektrolit transferi yapan ATP-bağlayan kaset taşıyıcı protein (ATP-Binding Cassette, ABC) ailesinin üyelerinden biridir <sup>(89)</sup>. KFTR proteini, iki transmembran domain, iki nükleotit bağlama domaini (NBD) ve bir regülatör domain (RD) olmak üzere beş domain içermektedir <sup>(90)</sup>. Transmembran domain,  $Cl^-$  iyonlarına özgü porların şekillenmesini, NBD, transport için gerekli olan enerji kaynağını oluşturmak üzere ATP'nin kendisine bağlanıp hidrolize olmasını sağlar. RD'nin fosforillenmesi ise kanalların aktive olup açılıp kapanmasını sağlar.

KFTR proteininin işlev görebilmesi için öncelikle cAMP'nin RD'deki serin rezidülerini fosforilleyerek protein kinaz A'yı uyarması gerekmektedir <sup>(91)</sup>.

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteininin esas görevi apikal membrandan  $\text{Cl}^-$  geçişini regüle etmek,  $\text{HCO}_3^-$  iyonlarını direkt geçirerek epitel hücre yüzeyi ve mukusun pH'sını ayarlamaktır. KFTR diğer iyon kanallarının regülasyonunda da rol oynar. Epitelyal sodyum kanalının (eNaC) inhibisyonunda,  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  iyon değişim kanallarını,  $\text{Ca}^{++}$  ile aktifleşen  $\text{Cl}^-$  kanallarını (CaCC), dışarı doğru geçirgen  $\text{Cl}^-$  kanallarını (ORCC), renal dış medüller  $\text{K}^+$  kanallarını (ROMK),  $\text{Na}^+$ /proton değişim kanallarını ve akuaporin kanallarını regüle etmektedir <sup>(92)</sup>. İntraselüler vezikül içinde bulunur, vezikül içi pH'yı kontrol ederek endositoz ve ekzositozda görev yapar. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımında rol oynadığından inflamasyon ile ilgili hücrel yolaklarla da etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir <sup>(93)</sup>.

#### **2.2.5.2. KFTR Protein Disfonksiyonu**

Kistik fibrozis hastalığında KFTR disfonksiyonunun patofizyolojisine dair sodyum hiperemilim hipotezi, mukus anormallliği hipotezi, ter bezleri ve klor geçirgenliği hipotezi, bozulmuş inflamatuvar cevap hipotezi olmak dört hipotez ile ifade edilir <sup>(94)</sup>. Kistik fibrozis çoklu organ tutulumu ile seyreden bir hastalıktır. Klinik belirti ve bulgular yaş, mutasyon tipi, tutulan organlar ve komplikasyonlara göre kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir (Tablo 8) <sup>(95)</sup>.

#### **2.2.6.1. Solunum Sistemi Bulguları**

Bronşiyal epitelde KFTR fonksiyonunun azalması, artmış inflamatuvar yanıt ve anti-inflamatuvar cevapta azalmaya neden olarak tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına ve kronik bakteriyel kolonizasyona yol açar <sup>(96)</sup>. Kistik fibrozis hastalarında solunum sistemi ile ilgili başlıca semptomlar; kronik, pürülan, balgamlı öksürük, nefes darlığı, hava açlığı, tekrarlayan vizing atakları, takipne, retraksiyon, göğüs ön arka çapında artış ve hemoptizidir. Akut pulmoner alevlenme; balgam miktarında artış, balgam renginde değişiklik, öksürük ve dispne semptomlarında artış, halsizlik, fizik muayenede ve radyolojik görüntülemelerde yeni gelişen değişiklikler ile karakterizedir <sup>(95)</sup>.

### 2.2.6.2. Gastrointestinal Bulgular

Kistik fibroziste hayatın ilk 24-48 saatinde mekonyum çıkışının olmaması, abdominal distansiyon ve kusmanın olması mekonyum ileusunu düşündürür. Hastalığın en erken bulgusu mekonyum ileusu olup KF'li bebeklerin yaklaşık %15'inde görülmektedir<sup>(97)</sup>. Kistik fibroziste karaciğer hastalığı asemptomatik transaminaz yüksekliğinden siroza kadar değişen klinik tablo ile ortaya çıkabilir<sup>(98)</sup>.

**Tablo 8. Kistik fibroziste yaşa göre klinik bulgular**

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Perinatal Dönem</b>           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mekonyum ileusu</li><li>• Ultrasonografide (USG) ekojenik bağırsaklar</li></ul>                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Yenidoğan Dönemi</b>          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mekonyum ileus, perforasyon, peritonit</li><li>• Uzamış sarılık</li><li>• Kilo alamama, gelişme geriliği</li><li>• Yağda çözünen vitaminlerin emilim bozuklukları</li><li>• A vitamin eksikliğine bağlı intrakraniyel basınç artışı</li><li>• K vitamin eksikliğine bağlı hemolitik anemi</li></ul> |
| <b>Süt Çocuğu</b>                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Yineleyen üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları</li><li>• Yağlı, pis kokulu gayta, ishal, rektal prolapsus, invajinasyon</li><li>• Psödo-Bartter sendromu (Hipokloremik hipokalemik metabolikalkaloz)</li><li>• Büyüme geriliği</li></ul>                                                          |
| <b>Çocukluk Dönemi</b>           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Yineleyen akciğer enfeksiyonu, atelettazi, bronşektazi</li><li>• Çomak parmak</li><li>• Balgamdan spesifik mikroorganizmaların izolasyonu</li><li>• 'Distal intestinal obstrüksiyon sendromu'</li><li>• Tekrarlayan kronik pankreatit, kolestaz, biliyer siroz</li></ul>                            |
| <b>Adölesan ve Erişkin Dönem</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tekrarlayan sinüzit, nazal polip</li><li>• Allerjik bronkopulmoner aspergillozis</li><li>• Bronşektazi, hemoptizi, çomak parmak</li><li>• Pankreatik yetmezlik, KF ilişkili diyabet, distal intestinal obstrüksiyon sendromu</li><li>• Gecikmiş puberte, azospermi, infertilite</li></ul>           |

### **2.2.6.3. Pankreatik Hastalık**

Kistik fibroziste hastaların %85-90'ında hayatın ilk yıllarında pankreatik yetmezlik gelişmektedir. Pankreatik yetmezlik gelişen hastalarda yağlı, kötü kokulu dışkılama, sık dışkılama, kilo alamama ve malnutrisyon gelişir. Yağ malabsorbsiyonu nedeniyle yağda çözünen vitamin (A, D, E, K) eksikliklerine bağlı gece körlüğü, ciltte döküntü, rikets, osteoporoz, anemi, hemoliz, kanama diyatezi, nöropati ve miyopati gibi komplikasyonlar gelişebilir. KF'li hastaların %10- 15'inde pankreas fonksiyonları yeterlidir ve bu hastalar pankreatit için risk altındadır. Koyu, visköz salgılara bağlı gelişen duktal tıkanma, tekrarlayan pankreatit ataklarına neden olabilir<sup>(96)</sup>.

### **2.2.6.4. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet**

Kistik fibrozis ilişkili diyabet'de (KFİD) görülen insülin eksikliği, kronik pankreatik inflamasyon nedeniyle azalmış beta hücre kütleğine bağlıdır <sup>(99)</sup>.

### **2.2.6.5. Elektrolit Dengesizlikleri**

Kistik fibroziste ter bezlerinde bozulmuş  $Cl^-$  kanal fonksiyonu nedeniyle terden aşırı su ve elektrolit kaybına bağlı olarak dehidratasyon ve hipokloremik hiponatremik metabolik alkaloz (psödo-Bartter sendromu) görülebilir <sup>(100)</sup>.

### **2.2.6.6. İnfertilite**

Kistik fibrozisli erkekler sperm taşınmasındaki defektler ve konjenital bilateral vas deferens yokluğuna ikincil azospermi nedeniyle infertildirler. Ancak spermatogenezin korunması nedeniyle testiküler doku sperm ekstraksiyonu ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yöntemleri ile bu bireylerin biyolojik baba olma şansları mevcuttur <sup>(101)</sup>. KF'li kadın bireylerde ise normal sağlıklı kadınlara göre fertilitenin azaldığı bilinmektedir <sup>(102)</sup>.

### 2.2.6.7. Kardiyovasküler Bulgular

Kistik fibroziste akciğer hastalığına sekonder gelişen pulmoner hipertansiyona bağlı nefes darlığı, göğüs ağrısı, taşikardi, senkop gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir. Kardiyovasküler bulgular akciğer hastalığının geç döneminde ortaya çıkmakta olup özellikle erişkin dönemde karşılaşılabılır <sup>(103)</sup>.

**2.2.6.8. İskelet Sistemi Bulguları.** Kistik fibroziste kemik hastalığı, pankreatik yetmezlik, malabsorbsiyon, tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik inflamasyon, aralıklı kortikosteroid kullanımı ve D vitamin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır <sup>(104)</sup>.

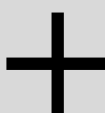
### 2.2.6.9. Psikososyal Etkiler

KF'li hastalarda tekrarlayan hastane başvurusu ve yatışı, uzun süreli tedavi süreci ve ölüm korkusu; depresyon, anksiyete, davranış bozukluğu gibi psikososyal problemlere yol açmaktadır <sup>(105)</sup>.

### 2.2.7. Kistik Fibroziste Tanı

Kistik fibrozis hastalığını düşündüren klinik bulgularının olması veya kardeşte KF öyküsü olması veya YDT pozitifliği olması durumunda; ter testinde yüksek klor konsantrasyonu veya KF geninin her iki alelinde hastalığa neden olan mutasyon gösterilmesi veya nazal potansiyel fark ölçümünün KF ile uyumlu gelmesi ile KF tanısı konulur <sup>(106)</sup>. KF tanı kriterleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9. Kistik Fibrozis Tanı Kriterleri**

|                                                                                                                                                       |                                                                                     |                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>KF düşündüren klinik bulgular</b><br>(Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, nazal polip, malabsorbsiyon, yağlı dışkılama, obstrüktif azospermi) veya |  | <b>Ter klorür sonucu &gt;60 mmol/L veya</b>           |
| <b>Kistik fibrozis tanılı kardeş öyküsü veya</b>                                                                                                      |                                                                                     | <b>KF geni her iki allelede patojen mutasyon veya</b> |
| <b>Yenidoğan tarama testi pozitifliği</b>                                                                                                             |                                                                                     | <b>Anormal nazal potansiyel fark</b>                  |

### 2.2.8. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Programları

Kistik fibrozis tanısının erken dönemde koyulabilmesi amacıyla dünya genelinde YDT programları yapılmaktadır. YDT'nin tanısal değeri yoktur. YDT pozitif bebeklere doğrulayıcı tanı testleri uygulanarak KF teşhis edilir. Dünyada her ülke kendi YDT programını kullanmaktadır. Tarama programlarında İRT, pankreas ilişkili protein (PAP), KFTR gen analizi [Deoksiribonükleik asit (DNA)] ve genişletilmiş gen analizi (EGA) bakılmaktadır. Tüm tarama programlarında ilk basamakta İRT bakılmaktadır <sup>(107)</sup>.

### 2.2.9. Kistik Fibroziste Tanı Testleri

Kistik fibroziste tanıda ter testi, genetik analiz ve elektrofizyolojik testler kullanılmaktadır. Pankreatik elastaz düzeyi ve solunum fonksiyon testi tanıyı destekleyici tetkikler olarak kullanılmaktadır.

#### 2.2.9.1. Ter Testi

Kistik fibroziste altın standart tanı testi ter testidir. Anormal iyon iletimi, terde yüksek  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  konsantrasyonuna neden olmaktadır. Ter testi, terin pilokarpin iyontoforez ile uyarılması, terin toplanması ve analizi aşamalarından oluşur <sup>(108)</sup>. KF tanısını kesinleştirmek için kistik fibrozis YDT pozitif olan düzeltilmiş yaşı 36 haftadan büyük ve vücut ağırlığı 2000 gramın üzerinde olan bebeklere, kistik fibrozis düşündüren semptom varlığında, mekonyum ileusu olan tüm yenidoğan bebeklere, kardeşte KF öyküsü olup genetik analiz ile tanı alamayan bebeklere ter testi uygulanmalıdır <sup>(108)</sup>.

#### 2.2.9.2. Genetik Analiz

Kistik fibroziste genetik analiz, her ülkenin kendi genetik çeşitliliğine uygun geliştirilmiş mutasyon paneli ve genişletilmiş DNA ekzon analizi ile yapılmaktadır. Yeni nesil dizileme ile mutasyon saptanmayan hastalarda 'Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu' yöntemi ile %99 sensitivitede delesyon/duplikasyon ve insersiyonlar saptanmaktadır <sup>(109)</sup>.

Genetik analiz, KFTR mutasyonunu ve fenotipik özelliklerini ortaya koymak, testi ara değer olan hastalarda tanıyı netleştirmek, aile içi taşıyıcılığı belirlemek, genetik danışmanlık ve belirli mutasyonlarda hedefe yönelik tedavi için önemlidir<sup>(110)</sup>.

#### **2.2.9.3. Pankreatik Elastaz Tayini**

Pankreatik elastaz pankreas tarafından üretilip, salgılanan bir protein parçalayıcı enzimdir. Ekzokrin pankreas yetersizliğine neden olan akut, kronik, otoimmün pankreatit, KF, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, pankreas neoplazmları, Shwachman-Diamond sendromu gibi hastalıklarda pankreatik yetmezliği tespit etmede bakılan altın standart tanı testidir. Bu nedenle KF’de sık kullanılmaktadır<sup>(111)</sup>.

#### **2.2.9.4. Solunum Fonksiyon Testi**

Kistik fibroziste pulmoner hastalığı değerlendirmede ve takipte solunum fonksiyon testleri (SFT) kullanılmaktadır. Hasta kooperasyonu gerektirdiğinden altı yaş ve üzerindeki hastalara uygulanmaktadır<sup>(112)</sup>.

#### **2.2.10. Kistik Fibroziste Tedavi ve İzlem**

Kistik fibrozis çoklu organ sistemini etkileyen bir hastalık olması nedeniyle hastaların izlem ve tedavileri multidisipliner yaklaşım ile kistik fibrozis merkezlerinde yapılması gerekir. KF’de tedavinin amacı KF’ye bağlı organ hasarının ilerlemesini önlenmesi veya yavaşlatılmasıdır<sup>(113)</sup>.

##### **2.2.10.1. Akciğer Hastalığı Tedavisi**

Kistik fibroziste mortalitenin en önemli nedeni akciğer hastalığına bağlı solunum yetmezliğidir. Akciğer hasarını azaltmak ve ilerlemesini yavaşlatmak için hava yollarındaki mukus birikimini azaltarak kronik, tekrarlayıcı enfeksiyon ve inflamasyonu kontrol altına almak tedavide en önemli husustur<sup>(113)</sup>.

Sekresyonların klirensi için perküsyon ve postural drenaj, salgıları harekete geçirmek için hava yolu titreşim cihazları, pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) cihazları, yüksek frekanslı göğüs duvarı titreşim cihazları kullanılmaktadır<sup>(113)</sup>.

Hipertonik salin solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu arttırarak mukosiliyer klirensi arttırır ve solunum fonksiyonlarında düzelme sağlar. İn hale mannitol, 18 yaşından büyük ve FEV1> %30-40 olanlarda önerilmektedir <sup>(114)</sup>. Solunum yolundaki inflamasyon nedeniyle nötrofillerden salınan denatüre DNA'lar yoğun ve yapışkan mukus oluşumuna katkıda bulunur. Rekombinant insan DNaz'ı (Dornaz alfa) sekresyon içeriğindeki DNA'yı parçalayarak sekresyonun viskozitesini azaltır <sup>(115)</sup>.

Beta-2 reseptör agonistleri, bronş hiperreaktivitesi olan KF hastalarında, göğüs fizyoterapisi ve egzersiz öncesi sekresyonların uzaklaştırılmasında, nebülize hipertonik salin ve mannitol öncesinde bronkokonstrüksiyonun önlenmesinde kullanılır <sup>(114)</sup>.

Makrolid grubu antimikrobiyal ajanların sitokin üretimini azaltma ve PMNL fonksiyonunu bozma etkilerinden dolayı kronik hava yolu inflamasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir <sup>(116)</sup>.

#### **2.2.10.1.5. Antibiyotik Tedavisi**

Pulmoner alevlenmeye en sık P. aeruginosa, S. aureus, H. influenzae neden olmaktadır. P. aeruginosa ile erken enfeksiyonlar genellikle antipsödomonal betalaktam antibiyotiklere, aminoglikozidlere ve florokinolonlara duyarlıdır. S. aureus, H. influenzae ve metisilin dirençli S. aureus (MRSA) için spesifik antibiyotik eklenmesi gerekebilir. Yaşla beraber antibiyotik direnci daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle P. aeruginosa alevlenmesinde iki veya daha fazla antibiyotik kombinasyonu ile 14 gün intravenöz tedavi uygulanır <sup>(117)</sup>. Kronik P. aeruginosa enfeksiyonunda 28 gün inhale tobramisin, inhale kolistin veya inhale aztreonam ile oral siprofloksasin kombinasyon tedavisi kullanılır <sup>(118)</sup>.

#### **2.2.10.1.6. Modölatör Tedavi**

KFTR "modölatörleri" olarak bilinen küçük moleküller, KFTR'nin katlanma kusuru ve/veya kanal açma adımlarını düzeltebilmektedir. Modölatör ilaçlar hatalı proteinin endoplazmik retikulumdan hücre zarına taşındığı lokalizasyonu düzelten ajanlar 'düzelticiler' ve doğru şekilde hücre zarında bulunan KFTR protein işlevini arttıran ajanlar 'güçlendiriciler' olarak sınıflandırılır <sup>(119)</sup>.

- ✓ **İvacaftor:** Etkin ve onaylı ilk modölatördür. Hücre yüzeyindeki kusurlu proteine bağlanarak klor kanalını açık tutan ‘güçlendirici’ bir moleküldür. G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D, R117H dahil birçok varyant varlığında, bir aydan büyük çocuklarda endikedir <sup>(120)</sup>.
- ✓ **Lumacaftor/İvacaftor:** Lumacaftor ‘düzeltici’ moleküldür. KFTR proteininin doğru şekilde katlanmasını ve hücre yüzeyine ulaşmasını sağlar. Lumacaftor/ivacaftor kombinasyon tedavisi homozigot F508del mutasyonu varlığında, bir yaş ve üzerindeki çocuklarda endikedir <sup>(121)</sup>.
- ✓ **Tezacaftor/İvacaftor:** Tezacaftor ‘düzeltici’ moleküldür. KFTR proteininin doğru şekilde katlanmasını ve hücre yüzeyine ulaşmasını sağlar. Homozigot veya heterozigot F508del, D1152H, F1052V, R1070Q, R117C, 2789+5G>A varyantları dahil birçok varyant varlığında, altı yaş ve üzerindeki çocuklarda endikedir <sup>(122)</sup>.
- ✓ **Elexacaftor/Tezacaftor/İvacaftor:** Yeni nesil ‘düzeltici’ molekül olan elexacaftor üçlü kombinasyon tedavisi olarak kullanılır. En az bir allelinde F508del mutasyonu taşıyan ve D1152H, G85E, F1052V, R1070Q, R117C, L997F ve birçok varyant varlığında iki yaş üzerindeki çocuklarda endikedir <sup>(123)</sup>.

Modölatör tedavilerin kullanımı ile pulmoner alevlenmede azalma, akciğer fonksiyonlarında iyileşme, FEV1’de düzelme, egzersiz kapasitesinde artış, büyüme parametrelerinde iyileşme, terde klor düzeyinde düşme, hastane yatışında azalma ve yaşam kalitesinde artış görülmektedir. Bu nedenle KF’de en etkin tedavi modölatör tedavilerdir <sup>(124)</sup>.

#### 2.2.10.2. Gastrointestinal Sistem Tedavisi

Kistik fibroziste ekzokrin pankreas yetmezliği tedavisinde pankreatik enzim replasmanı amacıyla lipaz, proteaz ve amilaz enzimlerini içeren preparatlar kullanılmaktadır <sup>(110)</sup> Kistik fibrozisde karaciğer hastalığı düşünüldüğü durumlarda ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanılabilir <sup>(125)</sup>.

Pankreatik yetmezlik nedeniyle yağların sindirimi ve Emilimi bozulduğu için yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) desteği önemlidir. KF’li çocuklarda enerji ihtiyacı sağlıklı çocukların %110’u ile %200’ü kadardır. Büyüme ve gelişme geriliği önlemek için yüksek kalorili ve yüksek yağ içeren diyet uygulanmalıdır. Enerjinin %15-20’sinin

proteinlerden, %35-40'ının yaşlardan, geri kalanının karbonhidratlardan alınması önerilmektedir. Ter ile  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  kaybı olması nedeniyle günlük oral tuz diyetine eklenmelidir. Kemik mineral dansitesi düşük hastalarda  $\text{Ca}^{++}$  replasmanı saēlanmalıdır (126).

### **2.2.10.3. Akciēer Transplantasyonu**

Akciēer transplantasyonu, son dönem akciēer hastalıēı olan KF hastalarını normal solunum saēlıēına kavuşturabilen bir tedavi seēeneēidir. Cerrahi teknik ve ameliyat sonrası bakımdaki istikrarlı gelişmeler, nakil sonrası saēkalımda artışı ve yaşam kalitesinde iyileşmeyi saēlamıřtır<sup>(113)</sup>.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Genel Özellikleri**

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne KOAH nedeniyle başvuran ve/veya Göğüs Hastalıkları Servisi'nde KOAH tanısıyla yatan hastalar ile kontrol grubu olarak da KOAH ve Kistik Fibrozis hastalığı olmayıp başka patolojiler nedeniyle polikliniğe başvuran hastalardan onam (her iki gruptan da) alınarak prospektif bir çalışma yapılması planlandı.

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi “Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından 22 Temmuz 2022 tarihi ve 71 No’lu Karar numarası ile etik onayı verildi.

#### **3.2. Hasta Popülasyonu**

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne KOAH nedeniyle başvuran ve/veya Göğüs Hastalıkları Servisi'nde KOAH tanısıyla yatan 55 hasta ile KOAH tanısı olmayıp başka patolojiler nedeniyle polikliniğe başvuran 26 hasta çalışmaya dahil edildi. KOAH hastaları, GOLD kriterlerine göre 27 hasta hafif KOAH, 28 hasta da ağır KOAH olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu olarak 40 yaş üstü, KOAH ve Kistik Fibrozis hastalığı olmayan başka sebeplerle polikliniğe başvuran 26 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplanmada 81 hasta çalışmaya alındı.

##### **3.2.1 Çalışma Dahil Edilme Kriterleri**

1. Doktor 40 yaş üstü erkek veya kadın hastalar
2. KOAH tanılı hastalar ile kontrol grubu için KOAH tanısı olmayan hastalar
3. Çalışmaya katılmak için aydınlatılmış onam formu veren hastalar

### 3.2.2 Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

1. Kistik Fibrozis tanılı hastalar
2. PA Akciğer grafisinde veya Toraks Bilgisayarlı Tomografisi'nde belirgin bronşektazik görünümü olanlar
3. 40 yaş altı kişiler
4. Gebe olanlar

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam formu alınan hastaların ve kontrollerin demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak dosya incelemesi ile kaydedildi. Hastalardan KFTR gen mutasyonu analizi için, 2 adet EDTA'lı mor tüpe en az 2 ml venöz kan örneği alınarak, buzdolabında saklandı. Daha sonra bu örnekler ÇÜMERLAB'a (Çukurova Üniversitesi Merkez laboratuvar) gönderilerek incelendi.

### 3.3. Laboratuvar ölçümleri

Laboratuvar analizi olarak hastalardan KFTR gen mutasyon analizi için, 2 adet EDTA'lı mor tüpe en az 2 ml venöz kan örneği alınarak Genetik Laboratuvarı'na gönderildi ve Biorad CFX 96 Real Time PCR cihazında çalışıldı.

### 3.4. Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde spirometrik ölçüm yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Hastaların spirometri Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde deneyimli teknisyeler tarafından yapıldı. Tüm hastalara American Thoracic Society (ATS) kriterlerine uygun olarak Jeager, Germany marka spirometri cihazı ile solunum fonksiyon testi yapıldı. Ölçümler, katılımcılar en az 15 dakika oturur durumda istirahat ettirildikten sonra ve dik oturur pozisyonda yapıldı. Yapılacak test katılımcılara anlatıldı ve test yapılmadan önce buruna klips takılarak burun kapatıldı. Derin bir inspiryum yaptırılarak ardından hızla ve olabildiğince güçlü ekspiryum yaptırılıp ardından yine derin bir inspiryum yaptırılarak spirometrik test tamamlandı. Bu uygulama üç kez tekrarlanarak en iyi performans kaydedildi.

Sonuçta akım-volüm zaman eğrileri ile birlikte FEV1/FVC, FEV1, FVC, FEF25-75, FEF25, FEF50, FEF75, PEF verileri elde edildi. FEV1/FVC oranı %70'in altında ve akım-volüm eğrisi uyumlu olanlar obstrüksiyon kabul edildi.

### **3.5. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi ve PAAG**

Hastalıların Çukurova üniversitesi Balcalı hastanesi ENLİL sistemi ve e-nabızdan sistem verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların varsa son 1 yıl içinde çekilmiş toraks BT'leri, olmayanların ise yeni PAAG çekilerek değerlendirildi. İncelemelerde nodül, amfizem, buzlu cam, konsolidasyon, bronşektazi bilgileri kayıt altına alındı. Radyolojik olarak bronşektazisi olan hasta grubu çalışmadan çıkarıldı.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen verilerin, istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında Ki-Kare testi kullanıldı. Bütün testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi olarak " $p<0.05$ " olarak alındı.

## 4.BULGULAR

Çalışmamıza KOAH tanılı 55 hasta ve kontrol grubu olarak KOAH'ı olmayan 26 hasta dahil edildi. KOAH'larda hastaların yaş ortalaması  $66,4 \pm 9,0$  ve 54'ü (%98,2) erkek, 1'i (%1,8) kadındı. KOAH hastalarının boy ortalamaları  $170,73 \pm 5,40$  iken ortalama kiloları  $73,89 \pm 13,36$  idi. KOAH hastaların medyan KOAH tanı süresi  $12,3 \pm 8,23$  yıl idi. Kontrol grubu hastalarının yaş ortalaması  $56,3 \pm 8,7$  olup 14'ü (%53,8) kadın, 12'si de (%46,2) erkekti. Kontrol grubu hastalarının boy ortalamaları  $163,0 \pm 8,0$  iken, ortalama kiloları  $76,5 \pm 11,49$  idi (Tablo 10).

**Tablo 10. Hastaların Demografik ve SFT Verileri**

|                        | KOAH YOK (n:26)<br>(Ort $\pm$ SD) | KOAH VAR (n:55)<br>(Ort $\pm$ SD) | p      |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Yaş                    | 56,31 $\pm$ 8,68                  | 66,42 $\pm$ 9,00                  | <0,001 |
| Boy (Cm)               | 163,0 $\pm$ 8,0                   | 170,73 $\pm$ 5,40                 | <0,001 |
| Kilo (Kg)              | 76,5 $\pm$ 11,49                  | 73,89 $\pm$ 13,36                 | 0,39   |
| FEV <sub>1</sub> /FVC% | 81,41 $\pm$ 7,09                  | 55,58 $\pm$ 9,29                  | <0,001 |
| FEV <sub>1</sub> (LT)  | 2,52 $\pm$ 0,72                   | 1,58 $\pm$ 0,60                   | <0,001 |
| FEV <sub>1</sub> %     | 87,28 $\pm$ 13,53                 | 53,16 $\pm$ 17,32                 | <0,001 |
| FVC (LT)               | 3,11 $\pm$ 0,82                   | 2,77 $\pm$ 0,81                   | 0,084  |
| FVC%                   | 85,05 $\pm$ 13,36                 | 74,03 $\pm$ 17,40                 | 0,006  |
| KOAH Süresi/yıl        | -                                 | 12,3 $\pm$ 8,23                   | -      |

KOAH hastalarının hepsinde sigara içme öyküsü vardı. Bu hastalardan 53'ünde (%96,4) >20 P/Yıl içme öyküsü varken, 2'sinde (%3,6) ise <20 P/Yıl içme öyküsü mevcuttu. KOAH hastalarının solunumsal semptomları değerlendirildiğinde genelinde dispne, öksürük, balgam şikayetleri varken 2'ser hastada hemoptizi ve göğüs ağrısı şikâyeti vardı. Kontrol grubun hastalarının ise 5'i (%19,2) <20 p/Yıl sigara içerken, 4'ü (%15,4) ise >20 p/Yıl sigara içiyordu. Her iki grubun sigara içme ve solunumsal semptomları Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11. Hastaların Sigara Ve Solunumsal Semptomları**

|                     |                     | <b>KOAH YOK<br/>N (%)</b> | <b>KOAH VAR<br/>N (%)</b> | <b>p</b> |
|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| <b>Cins</b>         |                     |                           |                           |          |
|                     | <b>Erkek</b>        | 12 (46,2)                 | 54 (98,2)                 | <0,001   |
|                     | <b>Kadın</b>        | 14 (53,8)                 | 1 (1,8)                   |          |
| <b>Sigara</b>       |                     |                           |                           |          |
|                     | <b>İçmiyor</b>      | 17 (65,4)                 | 0(0,0)                    | <0,001   |
|                     | <b>&lt;20 P/Yıl</b> | 5 (19,2)                  | 2(3,6)                    |          |
|                     | <b>&gt;20 P/Yıl</b> | 4 (15,4)                  | 53(96,4)                  |          |
| <b>Dispne</b>       |                     |                           |                           |          |
|                     | <b>Var</b>          | 13(50)                    | 53(96,4)                  | <0,001   |
|                     | <b>Yok</b>          | 13(50)                    | 2(3,6)                    |          |
| <b>Öksürük</b>      |                     |                           |                           |          |
|                     | <b>Var</b>          | 4(15,4)                   | 39(70,9)                  | <0,001   |
|                     | <b>Yok</b>          | 22(84,6)                  | 16(29,1)                  |          |
| <b>Balgam</b>       |                     |                           |                           |          |
|                     | <b>Var</b>          | 4(15,4)                   | 38(69,1)                  | <0,001   |
|                     | <b>Yok</b>          | 22(84,6)                  | 17(30,9)                  |          |
| <b>Hemoptizi</b>    |                     |                           |                           |          |
|                     | <b>Var</b>          | 0(0,0)                    | 2(3,6)                    | 0,325    |
|                     | <b>Yok</b>          | 26(100,0)                 | 53(96,4)                  |          |
| <b>Göğüs Ağrısı</b> |                     |                           |                           |          |
|                     | <b>Var</b>          | 0(0,0)                    | 2(3,6)                    | 0,325    |
|                     | <b>Yok</b>          | 26(100,0)                 | 53(96,4)                  |          |
| <b>Diğer</b>        |                     |                           |                           |          |
|                     | <b>Var</b>          | 1(3,8)                    | 3(5,5)                    | 0,755    |
|                     | <b>Yok</b>          | 26(96,2)                  | 52(94,5)                  |          |

KOAH'lı hastaların 23'ünde koroner arter hastalığı (%41,8) ve 20'sinde hipertansiyon (%36,4) mevcuttu. Kontrol grubu hastalarının 7'sinde diabetes mellitus (%26,9), 5'inde hipertansiyon (%19,2) ve 4'ünde de koroner arter hastalığı (%15,4) mevcuttu (Tablo 12).

**Tablo 12. Her İki Hasta Grubunda Komorbidite Dağılımı**

| <b>KOMORBİDİTE</b>                            | <b>KOAH YOK<br/>N (%)</b> | <b>KOAH VAR<br/>N (%)</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| <b>Koroner Arter Hastalığı</b><br>Var<br>Yok  | 4(15,4)<br>22(84,6)       | 23(41,8)<br>32(58,2)      | 0,018    |
| <b>Hipertansiyon</b><br>Var<br>Yok            | 5(19,2)<br>21(80,8)       | 20(36,4)<br>35(63,6)      | 0,119    |
| <b>Diabetes Mellitus</b><br>Var<br>Yok        | 7(26,9)<br>19(73,19)      | 7(12,7)<br>48(87,3)       | 0,115    |
| <b>Böbrek Yetmezliği</b><br>Var<br>Yok        | 0(0,0)<br>26(100,0)       | 4(7,3)<br>51(92,7)        | 0,158    |
| <b>Serebrovasküler Hastalık</b><br>Var<br>Yok | 1(3,8)<br>25(96,2)        | 0(0,0)<br>55(100,0)       | 0,143    |
| <b>Diğer Hastalıklar</b><br>Var<br>Yok        | 16(61,5)<br>10(38,5)      | 13(23,6)<br>42(76,4)      | 0,001    |

KOAH hastalarının tümü en az bir inhaler ilaç kullanıyordu. 21 hasta LABA+İKS (%38,2) kullanırken, 18 hasta SABA (%32,7) kullanıyordu. Kontrol grubunda ise astım hastalığı olan 1 hasta (LABA+İKS) dışında inhaler ilaç kullanımı yoktu (Tablo 13).

**Tablo 13. Her İki Grupta İnhaler İlaç Kullanımı**

|                                    | KOAH YOK<br>N (%)   | KOAH VAR<br>N (%)    | p      |
|------------------------------------|---------------------|----------------------|--------|
| <b>LABA</b><br>Var<br>Yok          | 0(0,0)<br>26(100,0) | 1(1,8)<br>54(98,2)   | 0,489  |
| <b>LAMA</b><br>Var<br>Yok          | 0(0,0)<br>26(100,0) | 20(36,4)<br>35(63,6) | <0,001 |
| <b>LABA+LAMA</b><br>Var<br>Yok     | 0(0,0)<br>26(100,0) | 8(14,5)<br>47(85,5)  | 0,41   |
| <b>LABA+İKS</b><br>Var<br>Yok      | 1(3,8)<br>25(96,2)  | 21(38,2)<br>34(61,8) | 0,001  |
| <b>LABA+LAMA+İKS</b><br>Var<br>Yok | 0(0,0)<br>26(100,0) | 4(7,3)<br>51(92,7)   | 0,158  |
| <b>SABA</b><br>Var<br>Yok          | 0(0,0)<br>26(100,0) | 18(32,7)<br>37(67,3) | 0,001  |
| <b>SABA+SAMA</b><br>Var<br>Yok     | 0(0,0)<br>26(100,0) | 11(20,0)<br>44(80,0) | 0,14   |

**Not:** Çalışma hastaları içinde SAMA, OKS ve teofilin kullanan yoktu.

Her iki gruptaki hastaları değerlendirdiğimizde, hiçbir hastada bronsektaziye düşündürecek radyolojik bulgu yoktu. Amfizem ile uyumlu bulgu KOAH'lı hastalarda (%69), KOAH'ı olmayan hastalara (%7,7) göre daha fazlaydı ( $p<0,001$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. Hastaların Radyolojik Veri Bulguları**

|                     |            | <b>KOAH YOK<br/>N (%)</b> | <b>KOAH VAR<br/>N (%)</b> | <b>p</b> |
|---------------------|------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| <b>Amfizem</b>      | <b>Var</b> | 2(7,7)                    | 38(69,1)                  | <0,001   |
|                     | <b>Yok</b> | 24(92,3)                  | 17(30,9)                  |          |
| <b>Bronsektazi</b> | <b>Var</b> | --                        | --                        | ---      |
|                     | <b>Yok</b> | 26(100,0)                 | 55(100,0)                 |          |
| <b>Bal Peteği</b>   | <b>Var</b> | 0(0,0)                    | 2(3,6)                    | 0,325    |
|                     | <b>Yok</b> | 26(100,0)                 | 53(96,4)                  |          |
| <b>Hava Kisti</b>   | <b>Var</b> | 0(0,0)                    | 6(10,9)                   | 0,080    |
|                     | <b>Yok</b> | 26(100,0)                 | 49(89,1)                  |          |
| <b>Diğer</b>        | <b>Var</b> | 12(46,2)                  | 32(58,2)                  | 0,310    |
|                     | <b>Yok</b> | 14(53,8)                  | 23(41,8)                  |          |

KOAH'lı hastalarda mMRC ağırlıklı olarak Evre 2 (%36,4) ve Evre 3 (%38,2) olarak tespit edildi. KOAH'lı hastaların yarısı son bir yıl içinde en az bir KOAH atağı geçirmişti (%49,1). GOLD sınıflamasına göre değerlendirdiğimizde hastalarımız ağırlıklı olarak Grup B (%38,2) ve Grup E'de (%49,1) yer almaktaydı (Tablo 15) Kontrol grubunda hiçbir hasta KOAH'lı olmadığı için, mMRC, atak ve GOLD evrelemesi açısından değerlendirilmedi.

**Tablo 15. Hastaların mMRC, Atak ve GOLD Gruplamasına Göre Dağılımı**

|                 | KOAH YOK<br>N (%) | KOAH VAR<br>N (%) | p      |
|-----------------|-------------------|-------------------|--------|
| <b>mMRC</b>     |                   |                   |        |
| Evre 0          | 17(65,4)          | 0(0,0)            | <0,001 |
| Evre 1          | 9(34,6)           | 10(18,2)          |        |
| Evre 2          | 0(0,0)            | 20(36,4)          |        |
| Evre 3          | 0(0,0)            | 21(38,2)          |        |
| Evre 4          | 0(0,0)            | 4(7,3)            |        |
| <b>Atak</b>     |                   |                   |        |
| Var             | 0(0,0)            | 27(49,1)          | <0,001 |
| Yok             | 26(100,0)         | 28(50,9)          |        |
| <b>Gold</b>     |                   |                   |        |
| Kontrol         | 26(100,0)         | 0(0,0)            | <0,001 |
| Grup A          | 0(0,0)            | 7(12,7)           |        |
| Grup B          | 0(0,0)            | 21(38,2)          |        |
| Grup E          | 0(0,0)            | 27(49,1)          |        |
| <b>Mutasyon</b> |                   |                   |        |
| Var             | 2(7,7)            | 8(14,5)           | 0,381  |
| Yok             | 24(92,3)          | 47(85,5)          |        |

Hem KOAH'lı hem de kontrol grubu hastaların demografik özelliklerine göre bakılan KFTR gen mutasyonu sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 16)

**Tablo 16. KOAH'lı ve Kontrol Hastaların Mutasyon Varlığına Göre Demografik Verileri**

|                             | <b>KOAH VAR<br/>(ort±ss)</b> |             |          | <b>KOAH YOK<br/>(ort±ss)</b> |             |          |
|-----------------------------|------------------------------|-------------|----------|------------------------------|-------------|----------|
|                             | <b>M (+)</b>                 | <b>M(-)</b> | <b>p</b> | <b>M (+)</b>                 | <b>M(-)</b> | <b>p</b> |
| <b>Yaş</b>                  | 71,3±9,6                     | 65,5±8,7    | 0,092    | 53±0,0                       | 56,5±8,9    | 0,586    |
| <b>Boy</b>                  | 171±4,4                      | 170,8±9,6   | 0,879    | 156±1,4                      | 56,3±8,6    | 0,161    |
| <b>Kilo</b>                 | 71,7±8,9                     | 74,2±14,0   | 0,629    | 75±0                         | 76,6±11,9   | 0,852    |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC%</b> | 50,6±8,1                     | 56,3±9,3    | 0,111    | 85,4±7,8                     | 81,0±7,1    | 0,414    |
| <b>FEV<sub>1</sub>(Lt)</b>  | 1,23±0,51                    | 1,64±0,60   | 0,076    | 2,31±0,14                    | 2,54±0,75   | 0,676    |
| <b>FEV<sub>1</sub>%</b>     | 44,2±16,7                    | 54,6±17,1   | 0,114    | 106,7±20,7                   | 85,6±12,0   | 0,32     |
| <b>FVC(Lt)</b>              | 2,37±0,80                    | 2,83±0,80   | 0,143    | 2,71±0,08                    | 3,14±0,84   | 0,482    |
| <b>FVC%</b>                 | 66,4±18,5                    | 75,3±17,0   | 0,183    | 102,7±15,1                   | 83,0±13,3   | 0,65     |
| <b>KOAH (Yıl)</b>           | 17±7,6                       | 11,5±8,1    | 0,81     | ----                         | ---         | -----    |

Her iki gruptaki hastalar KFTR gen mutasyon varlığına göre solunumsal semptomları değerlendirildiğinde, her iki gruptaki hastalar arasında istatistiksel hiçbir anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 17)

**Tablo 17. Mutasyon Durumuna Göre Hastaların Solunumsal Semptom Durumları**

|                     |                     | KOA H VAR (N:55)<br>N(%) |          |       | KOA H YOK (N:26)<br>N(%) |           |       |
|---------------------|---------------------|--------------------------|----------|-------|--------------------------|-----------|-------|
|                     |                     | M (+)                    | M (-)    | p     | M (+)                    | M (-)     | p     |
| <b>Cins</b>         | <b>Erkek</b>        | 8(100,0)                 | 46(97,8) | 0,677 | 0(0,0)                   | 12(50,0)  | 0,173 |
|                     | <b>Kadın</b>        | 0(0,0)                   | 1(2,1)   |       | 0(0,0)                   | 12(50,0)  |       |
| <b>Sigara</b>       | <b>İçmiyor</b>      | --                       | --       | 0,552 | 1(50,0)                  | 16(66,7)  | 0,336 |
|                     | <b>&lt;20 p/Yıl</b> | 0(0,0)                   | 2(4,3)   |       | 0(0,0)                   | 5(20,8)   |       |
|                     | <b>&gt;20 p/Yıl</b> | 8(100,0)                 | 45(95,7) |       | 1(50,0)                  | 3(12,5)   |       |
| <b>Dispne</b>       | <b>Var</b>          | 8(100,0)                 | 45(95,7) | 0,552 | 1(50,0)                  | 12(50,0)  | 1,000 |
|                     | <b>Yok</b>          | 0(0,0)                   | 2(4,3)   |       | 1(50,0)                  | 12(50,0)  |       |
| <b>Öksürük</b>      | <b>Var</b>          | 6(75,0)                  | 33(70,2) | 0,783 | 0(0,0)                   | 4(16,7)   | 0,530 |
|                     | <b>Yok</b>          | 2(25,0)                  | 14(29,8) |       | 2(100,0)                 | 20(83,3)  |       |
| <b>Balgam</b>       | <b>Var</b>          | 6(75,0)                  | 32(68,1) | 0,696 | 0(0,0)                   | 4(16,7)   | 0,530 |
|                     | <b>Yok</b>          | 2(25,0)                  | 15(31,9) |       | 2(100,0)                 | 20(83,3)  |       |
| <b>Hemoptizi</b>    | <b>Var</b>          | 0(0,0)                   | 2(4,3)   | 0,552 | 0(0,0)                   | 0(0,0)    | ---   |
|                     | <b>Yok</b>          | 8(100,0)                 | 45(95,7) |       | 2(100,0)                 | 24(100,0) |       |
| <b>Göğüs Ağrısı</b> | <b>Var</b>          | 0(0,0)                   | 2(4,3)   | 0,552 | 0(0,0)                   | 0(0,0)    | ---   |
|                     | <b>Yok</b>          | 8(100,0)                 | 45(95,7) |       | 2(100,0)                 | 24(100,0) |       |
| <b>Diğer</b>        | <b>Var</b>          | 0(0,0)                   | 3(6,4)   | 0,462 | 0(0,0)                   | 1(4,2)    | 0,768 |
|                     | <b>Yok</b>          | 8(100,0)                 | 44(93,6) |       | 2(100,0)                 | 23(95,8)  |       |

Her iki gruptaki hastalar KFTR gen mutasyon varlığına göre komorbid durumları açısından değerlendirildiğinde, her iki gruptaki hastalar arasında istatistiksel hiçbir anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 18).

**Tablo 18. Mutasyon Durumlarına Göre Hastaların Komorbidite Durumları**

|                                 | KOA H VAR<br>N (%) |           |       | KOA H YOK<br>N (%) |           |       |
|---------------------------------|--------------------|-----------|-------|--------------------|-----------|-------|
|                                 | M (+)              | M (-)     | p     | M (+)              | M (-)     | p     |
| <b>Koroner arter hastalığı</b>  |                    |           |       |                    |           |       |
| Var                             | 4(50,0)            | 19(40,4)  | 0,612 | 0(0,0)             | 4(16,7)   | 0,530 |
| Yok                             | 4(50,0)            | 28(59,6)  |       | 2(100,0)           | 20(83,3)  |       |
| <b>Hipertansiyon</b>            |                    |           |       |                    |           |       |
| Var                             | 1(12,5)            | 19(40,4)  | 0,129 | 0(0,0)             | 5(20,8)   | 0,473 |
| Yok                             | 7(87,5)            | 28(59,6)  |       | 2(100,0)           | 19(79,2)  |       |
| <b>Diabetes mellitus</b>        |                    |           |       |                    |           |       |
| Var                             | 1(12,5)            | 6(12,8)   | 0,983 | 0(0,0)             | 7(29,2)   | 0,372 |
| Yok                             | 7(87,5)            | 41(87,2)  |       | 2(100,0)           | 17(70,8)  |       |
| <b>Böbrek yetmezliği</b>        |                    |           |       |                    |           |       |
| Var                             | 0(0,0)             | 0(0,0)    | 0,392 | 0(0,0)             | 0(0,0)    | ---   |
| Yok                             | 8(100,0)           | 8(100,0)  |       | 2(100,0)           | 24(100,0) |       |
| <b>Serebrovasküler hastalık</b> |                    |           |       |                    |           |       |
| Var                             | 0(0,0)             | 0(0,0)    | ----  | 0(0,0)             | 1(4,2)    | 0,768 |
| Yok                             | 8(100,0)           | 47(100,0) |       | 2(100,0)           | 23(95,8)  |       |
| <b>Diğer hastalıklar</b>        |                    |           |       |                    |           |       |
| Var                             | 2(25,0)            | 11(23,4)  | 0,922 | 1(50,0)            | 15(62,5)  | 0,727 |
| Yok                             | 6(75,0)            | 36(76,6)  |       | 1(50,0)            | 9(37,5)   |       |

Hem KOAH'lı hem de kontrol grubu hastaların inhaler ilaç kullanma durumlarına göre bakılan KFTR gen mutasyonunda her iki gruptaki hastalar arasında istatistiksel hiçbir anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 19).

**Tablo 19. Mutasyon Durumuna Göre Hastaların İnhaler İlaç Kullanım Durumları**

|                      |            | KOAH VAR<br>N (%) |          |       | KOAH YOK<br>N (%) |           |       |
|----------------------|------------|-------------------|----------|-------|-------------------|-----------|-------|
|                      |            | M (+)             | M(-)     | p     | M (+)             | M(-)      | p     |
| <b>LABA</b>          | <b>Var</b> | 0(0,0)            | 1(2,1)   | 0,677 | 0(0,0)            | 0(0,0)    | ---   |
|                      | <b>Yok</b> | 8(100,0)          | 46(97,9) |       | 2(100,0)          | 24(100,0) |       |
| <b>LAMA</b>          | <b>Var</b> | 1(12,5)           | 19(40,4) | 0,129 | 0(0,0)            | 0(0,0)    | ---   |
|                      | <b>Yok</b> | 7(87,5)           | 28(59,6) |       | 2(100,0)          | 24(100,0) |       |
| <b>LABA+LAMA</b>     | <b>Var</b> | 3(14,5)           | 5(10,6)  | 0,46  | 0(0,0)            | 0(0,0)    | ---   |
|                      | <b>Yok</b> | 5(62,5)           | 42(89,4) |       | 2(100,0)          | 24(100,0) |       |
| <b>LABA+İKS</b>      | <b>Var</b> | 2(25,0)           | 19(40,4) | 0,46  | 0(0,0)            | 1(4,2)    | 0,768 |
|                      | <b>Yok</b> | 6(75,0)           | 28(59,6) |       | 2(100,0)          | 23(95,8)  |       |
| <b>LABA+LAMA+İKS</b> | <b>Var</b> | 0(0,0)            | 4(8,5)   | 0,392 | 0(0,0)            | 0(0,0)    | ---   |
|                      | <b>Yok</b> | 8(100,0)          | 43(91,5) |       | 2(100,0)          | 24(100,0) |       |
| <b>SABA</b>          | <b>Var</b> | 3(14,5)           | 15(31,9) | 0,756 | 0(0,0)            | 0(0,0)    | ---   |
|                      | <b>Yok</b> | 5(62,5)           | 32(86,5) |       | 2(100,0)          | 24(100,0) |       |
| <b>SABA+SAMA</b>     | <b>Var</b> | 1(12,5)           | 10(21,3) | 0,566 | 0(0,0)            | 0(0,0)    | ---   |
|                      | <b>Yok</b> | 7(87,5)           | 37(78,7) |       | 2(100,0)          | 24(100,0) |       |

KOAH'lı hastaların FEV<sub>1</sub> şiddetine göre KFTR gen mutasyonu sıklığının değerlendirilmesinde, ağır (<%50) ve orta-hafif (>%50) gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 20)

**Tablo 20. KOAH'lı Hastalarında FEV<sub>1</sub> Ağırlığına Göre Mutasyon Durumu**

|                       | MUTASYON(+)<br>N (%) | MUTASYON (-)<br>N (%) | p     |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| FEV <sub>1</sub> ≤%50 | 6(75,0)              | 18(38,3)              | 0,053 |
| FEV <sub>1</sub> >%50 | 2(25,0)              | 29(61,7)              |       |

Hem KOAH'lı hem de kontrol grubu hastaların mMRC, alevlenme ve GOLD gruplanmasına göre bakılan KFTR gen mutasyonu sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 21)

**Tablo 21. Mutasyon Durumlarına Göre Hastaların Mmrc, Alevlenme ve Gold Grup Verileri**

|             | KOAH VAR<br>N (%) |          |       | KOAH YOK<br>N (%) |           |       |
|-------------|-------------------|----------|-------|-------------------|-----------|-------|
|             | M (+)             | M(-)     | p     | M (+)             | M(-)      | p     |
| <b>mMRC</b> |                   |          |       |                   |           |       |
| Evre 0      | ---               | ----     | 0,494 | 2(100,0)          | 15(62,5)  | 0,284 |
| Evre 1      | 0(0,0)            | 10(21,3) |       | 0(0,0)            | 9(37,5)   |       |
| Evre 2      | 3(37,5)           | 17(36,2) |       | --                | --        |       |
| Evre 3      | 4(50,0)           | 17(36,2) |       | --                | --        |       |
| Evre 4      | 1(12,5)           | 3(6,4)   |       | --                | --        |       |
| <b>Atak</b> |                   |          |       |                   |           |       |
| Var         | 6(75,0)           | 21(44,7) | 0,113 | 0(0,0)            | 0(0,0)    | ---   |
| Yok         | 2(25,0)           | 26(55,3) |       | 2(100,0)          | 24(100,0) |       |
| <b>Gold</b> |                   |          |       |                   |           |       |
| Kontrol     | --                | --       | 0,235 | 2(100,0)          | 24(100,0) | ---   |
| Grup A      | 0(0,0)            | 7(14,9)  |       | --                | --        |       |
| Grup B      | 2(25,0)           | 19(20,4) |       | --                | --        |       |
| Grup E      | 6(75,0)           | 21(44,7) |       | --                | --        |       |

Hem KOAH'lı hem de kontrol grubu hastaların radyolojik verilerine göre bakılan KFTR gen mutasyonu sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 22).

**Tablo 22. Mutasyon Durumlarına Göre Hastaların Radyolojik Verileri**

|                    |            | KOAH VAR<br>N (%) |           |       | KOAH YOK<br>N (%) |           |       |
|--------------------|------------|-------------------|-----------|-------|-------------------|-----------|-------|
|                    |            | M (+)             | M(-)      | p     | M (+)             | M(-)      | p     |
| <b>Amfizem</b>     | <b>Var</b> | 6(75,0)           | 32(68,1)  | 0,696 | 0(0,0)            | 2(8,3)    | 0,671 |
|                    | <b>Yok</b> | 2(25,0)           | 15(31,9)  |       | 2(100,0)          | 22(91,7)  |       |
| <b>Bronşektazi</b> | <b>Var</b> | 0(0,0)            | 0(0,0)    | ---   | 0(0,0)            | 0(0,0)    | ---   |
|                    | <b>Yok</b> | 8(100,0)          | 47(100,0) |       | 2(100,0)          | 24(100,0) |       |
| <b>Bal Peteği</b>  | <b>Var</b> | 1(12,5)           | 1(2,1)    | 0,147 | 0(0,0)            | 0(0,0)    | ---   |
|                    | <b>Yok</b> | 7(87,5)           | 46(97,9)  |       | 2(100,0)          | 24(100,0) |       |
| <b>Hava Kisti</b>  | <b>Var</b> | 0(0,0)            | 6(12,8)   | 0,284 | 0(0,0)            | 0(0,0)    | ---   |
|                    | <b>Yok</b> | 8(100,0)          | 41(87,2)  |       | 2(100,0)          | 24(100,0) |       |
| <b>Diğer</b>       | <b>Var</b> | 6(75,0)           | 26(55,3)  | 0,297 | 1(50,0)           | 11(45,8)  | 0,910 |
|                    | <b>Yok</b> | 2(25,0)           | 21(44,7)  |       | 1(50,0)           | 13(54,2)  |       |

## 5.TARTIŞMA

Sigara içen ve/veya çevresel maruziyet ile karşılaşan bazı kişilerde KOAH hastalığı gelişirken bazılarında gelişmemesi ve bazı ailelerde KOAH'ın daha sık görülmesi patogeneze genetik faktörlerin önemli bir yerinin olduğuna işaret etmektedir<sup>(29)</sup>. Yapılan bazı araştırmalarda KOAH'ın genetiğinde KFTR gen polimorfiziminin de rol alabileceği gösterilmiştir<sup>(127-129)</sup>. Yaptığımız bu çalışma ile KOAH hastalarında KFTR gen mutasyon sıklığı araştırıldı.

Çalışmamızda Türkiye'deki kistik fibrozis hastalarında en sık görülen 15 KFTR gen mutasyonu içinde yer alan F508del, G542X, E92K, 167delTA, 2789+5G>A, 2183AA-G, N1303K de dahil olmak üzere<sup>(130)</sup> toplamda 18 KFTR gen mutasyonuna bakıldı. Diğer bakılan mutasyonlar: W1282X, K68E, 1717-1G>A, 4010delTATT, F1052V, I148T, G551D, Y1032C, 3849+10kbC>T, R560T ve S4X'dır. Çalışmamızda KOAH'lı 55 hastanın 8 tanesinde (%14) KFTR gen mutasyonu tespit edildi. Çalışmamızın kontrol grubunda ise 26 hastanın 2 tanesinde (%7,6) KFTR gen mutasyonu tespit edildi. Araştırmanın sonucuna göre her iki grup arasında mutasyon sıklığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Entzian ve ark. tarafından kronik bronşit ile yatırılan 100 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada ise sık görülen KFTR mutasyonları araştırılmış, bu mutasyonlar ile kronik bronşitli KOAH hastaları arasında bir ilişki gözlenmemiştir<sup>(131)</sup>. Artlich ve ark, Kuzey Almanya'da yaptıkları kronik bronşitli KOAH nedeniyle ile hastaneye yatırılan 100 hastada KFTR geninde altı yaygın mutasyonun sıklığı (F508, R553X, G542X, G551D, N1303K ve 621 + 1G-->T) incelenmiş. KFTR mutasyonları ile KOAH arasında bir ilişki tespit edilememiştir<sup>(132)</sup>. Akai ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı başka bir çalışmada ise şiddetli Obstrüksiyonu olan kronik bronşitli KOAH hastalarında KFTR gen mutasyonu arasında bir ilişki tespit edilememiştir<sup>(133)</sup>. Tzetis ve arkadaşlarının 12 KOAH'lı hastanın olduğu bir çalışmada KOAH'lı 2 hastada (%16,7 p>0,05) mutasyona rastlansa da istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir<sup>(134)</sup>. Raju ve arkadaşlarının Kafkas toplumunda yaptıkları bir çalışmada 127 KOAH hastanın 5'inde (% 3,9) KFTR gen mutasyonuna rastlanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiş<sup>(135)</sup>. Bizim çalışmamızda ise KOAH hastaları öncelikle GOLD'a göre Grup A, Grup B ve

Grup E olmak üzere üç gruba ayrılmış ve bu gruplarda KFTR gen mutasyon sıklığı bakılmıştır. İstatiksel olarak anlamlı fark gözlenmese de 8 hastada KFTR gen mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyonlardan 2 tanesi grup B, 6 tanesi Grup E, 2 tanesi de KOAH hastalığı olmayan kontrol grubunda pozitif çıkmıştır (Tablo 21, P=0,235).

Raju ve arkadaşlarının Kafkas toplumunda yaptıkları 127 kişilik kronik bronşitli KOAH hastasında <sup>(135)</sup>, Entzian ve ark. tarafından kronik bronşit ile yatırılan 100 hasta üzerinde yapılan araştırmada <sup>(131)</sup>, Artlich ve ark Kuzey Almanya’da yaptıkları kronik bronşitli KOAH nedeniyle ile hastaneye yatırılan 100 hastada <sup>(132)</sup> ve Akai ve ark. Japonya’da yaptığı ağır obstrüksiyonlu kronik bronşitli KOAH hastalarında <sup>(133)</sup> bakılan KFTR gen mutasyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış. Bizim çalışmada ise çalışmaya alınan 55 KOAH hastasının sadece 17’sinin kronik bronşiti vardı ve bu hastalardan 2 tanesinde KFTR gen mutasyonu tespit edilmiştir. Çalışmamızda Kronik bronşitli KOAH hasta sayısının azlığından dolayı istatistiksel anlamlılık olmadığı düşünülmüştür.

Hassan ve ark. yaptığı 20 kişilik bir çalışmada KOAH hastalığı olmayanlar ile GOLD 4 seviye KOAH hastalarında KFTR gen mutasyon sıklığı araştırılmış. Bu yapılan araştırmada GOLD’a göre şiddetli KOAH’lı hastaların akciğerinde KFTR ekspresyonunun azaldığını gösterilmiş <sup>(127)</sup>. Aleksandra ve arkadaşlarının 31 KOAH hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada ise bakılan KFTR mutasyonlarının kümülatif sıklığı (%17,74) kendi ülkelerinin genel popülasyonuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (P<0,0001) <sup>(128)</sup>. Bombieri ve arkadaşlarının yaptığı 25 tane amfizemetöz ve 27 tane kronik bronşitli KOAH hastasının olduğu bir çalışmada 7’si amfizemetöz, 5’i kronik bronşitli hastalardan olmak üzere 12 KFTR gen mutasyonun saptanmış KFTR gen mutasyonları KOAH ile ilişkisi tespit edilmiş (p=0.013) <sup>(129)</sup>. Bizim çalışmamızda ise KFTR gen mutasyonunun; KOAH’lı hastalarda daha sık görülmesine rağmen, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diğer çalışmaların aksine, bu çalışmada farklılık olmamasının nedenleri arasında ülke koşulları, maruziyet (biomass mesleki vb.) sigara içme durumları ve hava kirliliği ve biyokütle farklılığı gibi nedenler sayılabilir.

Artlich ve ark yaptıkları 100 kişilik KOAH hastası çalışmasında sadece bir hastada KFTR yaygın delta F508 mutasyonuna rastlanmış. Bu tek hastanın da kronik bronşit ve radyolojik olarak yaygın bronşektazik karaktere sahip olduğunu görülmüş <sup>(132)</sup>. Bizim

çalışmamızda ise radyolojik olarak bakıldığında 55 KOAH hastasından 38'inde amfizem, 2 hasta ise bal peteğine sahip iken 6 hastanın ise radyolojik görüntülemeye hava kistine sahipti (tablo 22). Ayrıca hasta seçiminde bronşektazili hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Aleksandra ve ark. yaptığı 31 KOAH hastası ile yaptığı çalışmada 9 hastada KFTR mutasyonu pozitif çıkıp anlamlı bulunmuş. Çalışmanın 18'i (%58) erkek, 13'ü (%42) kadındı ve ortalama yaş 55 idi <sup>(128)</sup>. Hassan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da KOAH hastalarında KFTR gen mutasyonu anlamlı bulunmuş. Çalışmaya alınan KOAH hastalarının yaş ortalaması  $55,5 \pm 1,9$  iken kadın cinsiyet %60'lık kısmı oluşturmuş <sup>(127)</sup>. KOAH'lı hastalarımızın yaş ortalaması  $66,42 \pm 9,00$  idi ve cinsiyet olarak 1'i (%1,8) kadın, 54'ü (%98,2) erkekti. Bu durum, ülkemizde erkekler arasında önemli bir KOAH risk faktörü olan sigara kullanımının daha sık olması ile ilişkilendirildi.

Aleksandra ve ark. çalışmasında Hastalığın şiddetinden dolayı bakılamayan 2 hasta dışında 29 hastaya SFT yapılmış. Hastaların yapılan SFT incelemesinde, ortalama  $\%FEV_1 = 71,13 \pm 21,96$  iken  $\%FVC = 44,92 \pm 23,46$  bulunmuş <sup>(128)</sup>. Hassan ve ark. çalışmasında ise SFT yapılan KOAH hastalarında ortalama  $FEV_1\% = 18,1 \pm 1,2$  olarak bulunmuş <sup>(127)</sup>. Raju ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KOAH hastalarının ortalama  $FEV_1\% = 36$  olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda KOAH hastalarının yapılan SFT'lerinde ortalama  $FEV_1\% = 55,58 \pm 9,29$  iken, ortalama  $FVC\% = 74,03 \pm 17,40$  idi (tablo19). Hassan ve ark. çalışmasındaki hastalar çok ağır obstrüktif iken <sup>(127)</sup> ve Aleksandra ve ark. çalışmasında ise orta-hafif obstrüktif ve ağır-orta restriktif hastalar alınmıştır <sup>(128)</sup>. Raju ve arkadaşların çalışmasında alınan KOAH hastaları orta-ağır obstrüktif hastalardan oluşmuştur <sup>(135)</sup>. Bizim çalışmamızda ise hastalarımız obstrüksiyon açısından orta-ağır olduğundan KFTR gen mutasyon sıklığının  $FEV_1$  ve  $FVC$  şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünüldü. (tablo 20,  $P=0,053$ )

Çalışmamızda hastaların ek komorbiditelerine de bakılmış. KOAH hastalarının 23'ü koroner arter hastalığı, 20 tanesinde hipertansiyon, 7 tanesinde diabetes mellitus, 4'ünde böbrek hastalığı ve 13'ünde de başka ek hastalıklar mevcuttu. Kontrol grubunda ise 4'ünde koroner arter hastalığı 5'inde hipertansiyon 1'inde böbrek hastalıkları 16'sında ise farklı ek hastalıklar mevcuttu. İki grup arasında bakılan hiçbir komorbid durumda mutasyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (tablo 18).

Ancak KFTR geninin çalışmamızda KOAH'lı hastalardaki komorbiditeler üzerine olan etkileri hakkında etkin bilgiye sahip değiliz.

Aleksandra ve ark. yaptığı çalışmada 31 KOAH hastası üzerinde bakılan KFTR mutasyonlarının kümülatif sıklığı (%17,74) genel popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $P<0,0001$ ). Hasta grubu, klinik ve radyolojik durumuna göre 19 kronik bronşitli, 12 amfizemli hastadan oluşuyordu <sup>(128)</sup>. Hassan ve arkadaşlarının yaptığı 20 kişilik çalışmada <sup>(127)</sup> ise amfizem kronik bronşit ayrımı yapılmamıştır. Marzena Kostuch ve arkadaşlarının Polonya halkında yaptıkları 32 kronik bronşit hastasında KFTR gen mutasyonu bakılmış ve 5 hastada mutasyon saptanmıştır. Polonya'nın genel popülasyonu çalışmayla karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) <sup>(136)</sup>. Bizim çalışmada ise 55 KOAH hastasından 38'i amfizem karakterli iken 17 sinin kronik bronşiti mevcuttu (tablo 22,  $P= 0,696$ ). Hasta yoğunluğumuzun amfizem çoğunluklu olmasından dolayı KOAH hastalarımızda KFTR gen mutasyon sıklığında istatistiksel anlamlılığın bulunmama sebebi olabileceği düşünülmüştür.

Önceki çalışmalarda sigaranın KFTR gen mutasyon üstündeki etkisi tespit edilmiştir <sup>(135, 137, 138)</sup>. Ancak bizim çalışmamızda KOAH'lı tüm hastaların sigara içme öyküsü olmasından dolayı bu yönde bir değerlendirilememiştir.

Tzetis ve ark tarafından Yunan halkında yapılan bir araştırmada 12 KOAH çalışmaya alınmış ve KOAH'lı hastalardan 1'i F1052 V diğeri S1235R genlerinde olmak üzere 2 hastada KFTR mutasyonu saptanmış ( $P>0.05$ ). Hiperfonksiyonel M470 alelinin KOAH hastalarında mutasyon sıklığı yüksek tespit edilmiş (kontrol popülasyonunda %70,8'e karşı %35,5,  $P<0,01$ ) <sup>(139)</sup>. Bizim yaptığımız bu çalışmada ise 81 hastanın 10'unda KFTR disfonksiyonu tespit edilmiş ancak bu KFTR gen mutasyonu olan hastaların hiçbirinde F1052 V mutasyonuna rastlanmamıştır. Ayrıca S1235R mutasyonuna da bakılmamıştır (tablo 23).

Aleksandra ve ark. yaptığı çalışmada ise R75Q, KOAH hastalarında anlamlı olarak pozitif tespit edilmiş (%8,06;  $P=0,002$ ). Bundan dolayı R75Q mutasyonunun KOAH hastaları için karakteristik KFTR varyantı olabileceğini düşünülmüş. Analiz edilen 31 KOAH hastanın 9'unda KFTR genindeki mutasyonlar tanımlanmış. 62 kromozomun 11'inde (%17,74) altı farklı mutasyon (R75Q, F508del, G126D, L997F, F1052V, R74W) tanımlandı ve genel ülke popülasyonundan önemli ölçüde daha yüksek bir frekans gösterilmiştir ( $P<0.0001$ , %95 CI: 2.60–36.21) <sup>(128)</sup>. Bizim çalışmamızda ise KOAH

hastalarında E grubunda 2 tane I148T Heterozigot mutasyonu, 1'er adet 2183AA--G Heterozigot, 3849+10kbC>T Heterozigot, G551D Heterozigot ve ΔF508 Heterozigot mutasyonu görülmüştür. KOAH hastalarının grup B de ise 1'er adet ΔF508 Heterozigot ve G551D Heterozigot mutasyonu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise 1'er adet ΔF508 Heterozigot ve K68E Heterozigot mutasyonu görülmüştür. KOAH grup A 'da baktığımızda ise hiç mutasyon tespit edilememiştir. Çalışmamızda R75Q mutasyonuna ise bakılmamıştır (tablo 23).

KOAH hastalarında KFTR gen mutasyon ile ilgili yapılan bazı çalışmalar Tablo 23'te verilmiştir.

**Tablo 23. KOAH Hastalarında KFTR Gen Mutasyonu Dair Çalışmalar**

| Çalışma | ΔF508del | I148T | K68E | 2183AA-G | G542X | N1303K | 3849+10kbC>T | G551D | F1052V |
|---------|----------|-------|------|----------|-------|--------|--------------|-------|--------|
| 1       | ++       | ++    | ++   | ++       | --    | --     | ++           | ++    | --     |
| 2       | ++       | Null  | null | null     | null  | null   | null         | null  | ++     |
| 3       | ++       | null  | null | null     | --    | --     | null         | --    | null   |
| 4       | ++       | null  | null | null     | --    | --     | null         | --    | null   |
| 5       | ++       | null  | null | null     | null  | null   | null         | null  | null   |
| 6       | ++       | null  | null | null     | null  | null   | null         | null  | ++     |

**Not:** Çalışmamızda R75Q ve S1235R bakılmamıştır

1: Bu çalışma

2: Aleksandra ve ark.

3: Entzian ve ark.

4: Artlich ve ark.

5: Raju ve ark

6: Tzetis ve ark

Türkiye'de Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2022 yılı verilerine göre kayıtlı hasta sayısı 2088 bunların 980 (%46,9)'u kız 1108 (%53,1)'i erkek olup bunlardan 284 (%13,6)'sı 18 yaş üstüdür ve en büyük 47,75 yaşındadır. F508del homozigot olan hasta sayısı 118 (%12) kız 100 (%9) olmak üzere 219 hastadır. En az bir F508del mutasyonu olan hasta sayısı 265 (%27,04)' ü kız 280 (%25,2)' i erkek olmak üzere 545 (%26,1)'dir. F508del alel sayısı 798 (%22,25), G542X alel sayısı 124 (%3,46), W1282X alel sayısı 69(1,92), E92K alel sayısı 104 (%2,9), 167delTA alel sayısı 132 (%3,68), K68 alel sayısı

3 (%0,08), F1052V alel sayısı 42 (%1,17) , I148T alel sayısı 11 (%0,31), Y1032C alel sayısı 1 (%0,03), 3849+10kbC>T alel sayısı 18 (%0,5), 2183delAA—G alel sayısı 2 (%0,06), N1303K alel sayısı 159 (%4,43) idi <sup>(130)</sup>. Özlem ve arkadaşlarının Türkiye Adana ilinde Kistik Fibrozis hastalarında KFTR gen mutasyon değerlendirilmesi yapmış. Çalışmaya alınan 63 hastada 19 KFTR gen mutasyonuna bakılmış. F508 sıklığı %11,90, W1282X mutasyon sıklığı %2,40, N1303K mutasyon sıklığı %4,80 ve I148T mutasyonu %3,20 olarak saptanmıştır <sup>(140)</sup>. Çalışmamıza dahil edilen 81 hastaya bakıldığında 10 (%12) hastada KFTR gen mutasyonuna rastlanmıştır. Genel olarak tüm hastalar dahil edildiğinde F508del alel sayısı 3/81 (%3,7), I148T mutasyonu Heterozigot 2/81 (%2,4), G551D mutasyonu Heterozigot 2/81 (%2,4), K68E mutasyonu Heterozigot 1/81 (%1,2), 2183AA--G mutasyonu Heterozigot 1/81 (% 1,2), 3849+10kbC>T Heterozigot 1/81 (% 1,2) idi. KFTR gen mutasyon olan 10 hasta içinde değerlendirildiğinde F508del alel sayısı 3/10 (%30) I148T mutasyonu Heterozigot 2/10 (%20) G551D mutasyonu Heterozigot 2/10 (%20) K68E mutasyonu Heterozigot 1/10 (%10) 2183AA--G mutasyonu Heterozigot 1/10 (% 10) 3849+10kbC>T Heterozigot 1/10 (% 10) idi. Diğer bakılan KFTR gen mutasyonları negatif çıkmıştır. Hasta sayımızın azlığından dolayı benzerlik veya farklılık değerlendirilememiştir.

Türkiye’de Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2022 yılı verilerine göre 18 yaş üstü 284 kistik fibrozis hastasının FEV1 en düşük %17 iken en yüksek FEV1 değeri %120 ve medyan %69’dur. FEV1 obstrüksiyon derecesine göre sınıflandırıldığında FEV1:<%40=37 (%19,78), FEV1:41-59=35 (%18,72), FEV1:%60-79=50 (%26,74), FEV1: >%80= 65 (%34,76) idi. FVC ise en düşük %22 iken en yüksek FVC değeri %127 ve medyan % 80,5’ tir <sup>(130)</sup>.

Bizim çalışmamızda KFTR gen mutasyonu pozitif çıkan hastaların düşük FEV1 değeri %19 en yüksek %121 ortalama medyan %47,5 idi. FEV1 hastaların obstrüksiyon derecesine göre sınıflandırıldığında FEV1: < %40=3 (%30), FEV1: %41-59=4 (%40), FEV1: %60-79=1 (%10), FEV1: >%80=2(%20) idi. En düşük FVC değeri %35 iken en yüksek FVC değeri %122 olup medyan %72,5 idi (Tablo 16). Türkiye’de Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi verileri ile karşılaştırıldığında beklenildiği gibi bir benzerliğe rastlanmamıştır. Bu farklılığın yaş, hastalık ve KFTR gen mutasyon taşıyıcılığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen 26 hastanın KFTR gen mutasyon sıklığına bakılmış ve 2 hastada pozitif (% 7,6) tespit edilmiştir. Türkiye’de daha önce bu yönde bir çalışma olmadığından ülkenin genel KFTR gen mutasyon sıklığı bilinmemekte olup bu açıdan çalışmamız ülkemizdeki ilk çalışmadır.

### **5.1.Kısıtlılıklar**

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi bünyesinde olan imkanlar dahilinde yapılmıştır. Çalışmamızda saptadığımız kısıtlılıklar; öncelikle KFTR gen mutasyon varyasyonlarında kısıtlı sayıda gen mutasyonuna bakılmıştır.

Çalışmamızda hastalar rasgele seçilmesine rağmen 55 KOAH hastasının 54 tanesi erkek cinsiyete sahipti. Kontrol grubunda benzer sayısı erkek ve kadın seçilmiştir. Bu da çalışmamızın erkek ağırlıklı bir çalışma olmasına sebep olmuştur.

Çalışmamızdaki KOAH hastalarımızın yapılan SFT’lerinde orta-ağır obstrüksiyon ağırlıklı olup, hafif ağırlıklı hastaların olmaması çalışmamızın eksikliklerindendir.

Çalışmamızda KOAH’lı tüm hastalarımız sigara içtiğinden dolayı sigaranın KFTR geni üstündeki etkisi değerlendirilememiştir.

KOAH hastalarımızda genelde ek komorbidite olduğundan KFTR gen mutasyonu pozitif çıkan hastaların KOAH hastalığına mı bağlı olduğu veya diğer hastalıklarla ilişkisi olup olmadığı değerlendirilemedi.

## 6.SONUÇ

- ✓ KOAH'lı 55 hastadan 8'inde KFTR gen mutasyonu görülürken (%14), kontrol grubunda ise 26 hastadan 2'sinde KFTR mutasyonu tespit edildi (%7,6). Hem KOAH'lı hem de kontrol grubu hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- ✓ KOAH hastalarında GOLD'a grup B'de 2 hastada, Grup E'de de 6 hastada KFTR gen mutasyonun tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.
- ✓ Yaşa, boya, kiloya ve cinsiyete göre KFTR mutasyon sıklığı açısından hem KOAH hastalığı olan hem de olmayan hastalarda istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi.
- ✓ İnhaler ilaç ve oral kortikosteroid kullanımının KFTR gen mutasyon sıklığı üzerine istatistiksel olarak herhangi bir etki tespit edilmedi.
- ✓ KOAH hastalarında atak geçirme sıklığının KFTR gen mutasyonu üzerinde istatistiksel olarak herhangi bir etki tespit edilmedi.
- ✓ Çalışmada 55 KOAH hastasını 38'i amfizem 17'si kronik bronşitli KOAH hastalarından oluşuyordu. KFTR gen mutasyonu açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.
- ✓ KOAH'lı hastalarının tamamı sigara içme öyküsü mevcuttu. Bu yüzden sigaranın KFTR geni üzerine etkisi tespit edilemedi.
- ✓ Hastaların radyolojik görüntülemelerinde tespit edilen amfizem, bal peteği, hava kisti, nodül veya buzlu camın KFTR geni mutasyonu bir etkisi tespit edilmedi.
- ✓ Çalışmamızda KOAH hastalarımız GOLD'a göre olarak genellikle orta ve ağır obstrüksiyon mevcuttu. FEV<sub>1</sub>'in ağırlığına göre istatistiksek bir farklılık görülmedi.
- ✓ Ek hastalıklar açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildi. Ancak KFTR geninin çalışmamızda KOAH'lı hastalardaki komorbiditeler üzerine olan etkileri hakkında etkin bilgiye sahip değiliz. Bu yönden daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKLAR

1. **Celli B, Fabbri L, Criner G et al.** Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med.* **2022** 206(11):1317-25. 1.
2. **Cantin AM, Hartl D, Konstan MW et al.** Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J. Cyst. Fibros.* **2015** 14:419–430.
3. **Rab A, Rowe SM, Raju SV et al.** Cigarette smoke and KFTR: implications in the pathogenesis of COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* **2013** Oct 15 305(8):L530-41.
4. **Csanády L, Vergani P, Gadsby dc.** Structure, gating, and regulation of the KFTR anion channel. *Physiol Rev.* **2019** Jan 1 99(1):707-738.
5. **Saint-Criq V, Gray MA.** Role of KFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci.* **2017** Jan 74(1):93-115.
6. **Engelhardt JF, Yankaskas JR, Ernst SA et al.** Submucosal glands are the predominant site of KFTR expression in the human bronchus. *Nat Genet.* **1992** Nov 2(3):240-8.
7. **Gustafsson JK, Ermund A, Ambort D et al.** Bicarbonate and functional KFTR channel are required for proper mucin secretion and link cystic fibrosis with its mucus phenotype. *J Exp Med.* **2012** Jul 2 209(7):1263-72.
8. **Fernandez Fernandez E, De Santi C, De Rose V et al.** KFTR dysfunction in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med.* **2018** Jun 12(6):483-492.
9. **Downs CA, Kreiner LH, Trac DQ et al.** Acute effects of cigarette smoke extract on alveolar epithelial sodium channel activity and lung fluid clearance. *Am J Respir Cell Mol Biol.* **2013** Aug 49(2):251-9.
10. **Mall MA.** ENaC inhibition in cystic fibrosis: potential role in the new era of KFTR modulator therapies. *Eur Respir J.* **2020** Dec 56(6):2000946.
11. **Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ.** Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* **2005** May 12 352(19):1992-2001.

12. **Dransfield M, Rowe S, Vogelmeier CF et al.** Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: Roles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* **2022** Mar 15 205(6):631-640.
13. **Raju SV, Lin VY, Liu L et al.** The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator Ivacaftor Augments Mucociliary Clearance Abrogating Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Inhibition by Cigarette Smoke. *Am J Respir Cell Mol Biol.*
14. **Lin VY, Fain MD, Jackson PL et al.** Vaporized E-Cigarette Liquids Induce Ion Transport Dysfunction in Airway Epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* **2019** Aug 61(2):162-173.
15. **Hogg JC, Timens W.** The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol.* **2009** 4:435-59.
16. **Dransfield MT, Wilhelm AM, Flanagan B et al.** Acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in the lower airways in COPD. *Chest.* **2013** Aug 144(2):498-506.
17. **Van der Molen HF, de Groene GJ, Hulshof CTJ et al.** Association between Work and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *J Clin Med.* **2018** Oct 9 7(10):335.
18. **Hassan F, Xu X, Nuovo G et al.** Accumulation of metals in GOLD4 COPD lungs is associated with decreased KFTR levels. *Respir Res.* **2014** Jun 23 15(1):69.
19. **Qu F, Qin XQ, Cui YR et al.** Ozone stress down-regulates the expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bronchial epithelial cells. *Chem Biol Interact.* **2009** May 15 179(2-3).
20. **Galletta LJ, Folli C, Marchetti C et al.** Modification of transepithelial ion transport in human cultured bronchial epithelial cells by interferon-gamma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* **2000** Jun 278(6):L1186-94.
21. **Le Gars M, Descamps D, Roussel D et al.** Neutrophil elastase degrades cystic fibrosis transmembrane conductance regulator via calpains and disables channel function in vitro and in vivo. *Am J Respir Crit Care Med.* **2013** Jan 15 187(2):170-9.

22. **Pesce E, Gorrieri G, Sirci F et al.** Evaluation of a systems biology approach to identify pharmacological correctors of the mutant CFTR chloride channel. *J Cyst Fibros.* **2016** Jul 15(4):425-35.
23. **Ruvuna L, Sood A.** Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med.* **2020** Sep 41(3):315-327.
24. **Salvi SS, Barnes PJ.** Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* **2009** Aug 29 374(9691):733-43.
25. **Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB et al.** Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* **2006** Jan 27(1):188-207.
26. **Burney P, Patel J, Minelli C, et al.** BOLD Collaborative Research Group. Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* **2021** Jun 1 203(11):1353-1365.
27. **Agustí A, Melén E, DeMeo DL et al.** Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* **2022** 6., 10(5):512-24.
28. **Celli B, Fabbri L, Criner G et al.** Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med.* **2022** Dec 1 206(11):1317-1325.
29. **Joos L, Paré PD, Sandford AJ.** Genetic risk factors of chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly.* **2002** Jan 26 132(3-4):27-37.
30. TT. Türk Toraks Derneginin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciger Hastaligi (KOAH) Raporuna Bakışı **2021** [cited 2023 1 November]. Available from: <https://www.toraks.org.tr/site/sf/books/2021/04/f9e6f8f7ed4cf0235b450f52a5f>. 18.
31. **Üçsular FD, Demir, Atike Kayık. ve diğerleri** Koah'lı olguların sigara içme özellikleri. *Izmir Göğüs Hastanesi Dergisi* Aralık **2004** ve 3:107-12., 18 /. 31.

32. **Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A et al.** The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. **2009** Jul 1 180(1):3-10.
33. **Dec, Bartal M.** COPD and tobacco smoke. *Monaldi Arch Chest Dis*. **2005** 63(4):213-25.
34. **Kalandidi A, Trichopoulos D, Hatzakis A, et al.** Passive smoking and chronic obstructive lung disease. *Lancet*. **1987** Dec 5 ve 2(8571):1325-6.
35. **Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM et al.** Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epide*.
36. **Assad NA, Balmes J, Mehta S et al.** Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med*. **2015** Jun 36(3):408-21.
37. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare-Viz Hub. [cited **2023** 30 July Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>].
38. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. **2020** Oct 17 ve 396(10258):1223-1249.
39. **Silva GE, Sherrill DL, Guerra S. et al.** Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. **2004** Jul 126(1):59-65.
40. **Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI et al.** Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. **2003** Apr 58.
41. **De Marco R, Accordini S, Marcon A et al.** European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Risk factors for chronic obstructive.

42. **Guerra S, Sherrill DL, Venker C et al.** Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax*. **2009** Oct 64(10):894-900.
43. **Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC et al.** The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med*. **2016** Mar 15 193(6):662-72.
44. **Kim V, Sternberg AL, Washko G et al.** National Emphysema Treatment Trial Research Group. Severe chronic bronchitis in advanced emphysema increases mortality and hospitalizations. *COPD*. **2013** 10(6):667-78.
45. **Agustí A, Faner R.** COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities. *Lancet Respir Med*. **2018** May 6(5):324-326.
46. **Mercado N, Ito K, Barnes PJ.** Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. **2015** May 70(5):482-9.
47. **Ito K, Barnes PJ.** COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. **2009** Jan 135(1):173-180.
48. **Agusti A, Faner R.** Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med*. **2019** Apr 7(4):358-364.
49. **Han MK, Agusti A, Celli BR et al.** From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. **2021** Feb 15 203(4):414-423.
50. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2023 Report **2023** [cited 2023. 28 July. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
51. **Martinez FJ, Han MK, Allinson JP et al.** the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. **2018** Jun 15;197(12):1540-1551.

52. **Szilasi M, Dolinay T, Nemes Z, et al.** Pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Pathol Oncol Res.* **2006** 12(1):52-60.
53. **Han MK, Agusti A, Celli BR, Criner GJ, et al.** From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* **2021** Feb 15 203(4):414-423.
54. **Wan ES.** The Clinical Spectrum of PRISm. *Am J Respir Crit Care Med.* **2022** Sep 206(5):524-525.
55. **Berg K, Wright JL.** The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries. *Arch Pathol Lab Med.* **2016** Dec 140(12):1423-1428.
56. **Okutan O, Ayten O.** Kronik Obstrüktif Akciger Hastaligi ve Komorbiditeler. *Solunum.* **2012** 61., 14:182-3.
57. **Dursunoğlu N, Köktürk N, Baha A et al.** Turkish Thoracic Society- COPD Comorbidity Group. Comorbidities and their impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks.* **2016** Dec 64(4):289-298.
58. **Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al.** Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The **2020** GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care.*
59. **McCarthy B, Casey D, Devane D et al.** Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* **2015** Feb 23 2015(2):CD003793. 71.
60. **Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al.** Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* **2006** Jan 25 (1):CD002733.
61. **Halpin DM, Miravittles M, Metzendorf N et al.** Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* **2017** Oct 5 12:2891-2908.
62. **Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al.** Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, **2022** MMWR.

63. **Halpin DMG, Criner GJ, Papi A et al.** Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The **2020** GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care*.
64. **Villar-Álvarez F, González-Barcala FJ, Bernal-González PJ.** Pertussis Vaccine in COPD and Asthma: An Old Acquaintance Is Back. *Open Respir Arch*. **2021** Dec 21 4(1):100153.
65. **Ji Z, Jareño-Esteban JJ, de Miguel-Díez J.** Role of Vaccines in COPD Patients. *Open Respir Arch*. **2022** Jun 15 4(3):100191.
66. **Gouzi F, Maury J, Héraud N et al.** Additional Effects of Nutritional Antioxidant Supplementation on Peripheral Muscle during Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial. *Oxid Med Cell Longev*. **2019** Apr 17 2019:5496346.
67. **Farne HA, Cates CJ.** Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. **2015** Oct 22 (10):CD008989.
68. **Fernandes FLA, Cukier A, Camelier AA et al.** Recommendations for the pharmacological treatment of COPD: questions and answers. *J Bras Pneumol*. **2017** Jul-Aug 43(4):290-301.
69. **Deniz S, Emre JC, Baysak A, Özdemir Ö.** KOAH alevlenme tanısıyla yatırılan hastaların ekonomik yükü ve maliyete etki eden faktörler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. **2015** 20., 22(4).
70. **Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al.** ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. **2020** Jul 2 383(1):35-48.
71. **Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM et al.** Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res*. **2019** Oct 30 20(1):2.
72. **Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, et al.** Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. **2018** 12(12):Cd012620.

73. **Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al, 2, ETHOS Investigators.** Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* **2020** Jul 383(1):35-
74. **Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, et al.** A new era for people with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* **2021** Sep 180(9):2731-2739.
75. **Dogru D, Çakır E, Eyüboğlu TŞ, et al.** Board members and the working group of the Cystic Fibrosis Registry of Turkey. Cystic fibrosis in Turkey. *Lancet Respir Med.* **2020** 8(4):e17.
76. **Gürson CT, Sertel H, Gürkan M, Pala S.** Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. *Helv Paediatr Acta.* **1973** May 28(2):165-74.
77. **Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E et al.** Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet.* **2002** Dec 1 113(3):250-7.
78. **CİNEL G,** Kistik Fibrozis Sadece Çocukların Değil Erişkinlerin de Hastalığıdır. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung,* **2012** 13.1.
79. **Doğru D, Çakır E, Eyüboğlu TŞ et al.,** Apr, board members and the working group of the Cystic Fibrosis Registry of Turkey. Cystic fibrosis in Turkey. *Lancet Respir Med.* **2020** 8(4):e17.
80. **Riordan JR, Rommens JM, Kerem B et al.** Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* **1989** Sep 8 245(4922):1066-73.
81. **Orenstein DM, Winnie GB, Altman H.** Cystic fibrosis: a **2002** update. *J Pediatr.* 2002 Feb 140(2):156-64.
82. **Sharma N, Evans TA, Pellicore MJ et al** Capitalizing on the heterogeneous effects of KFTR nonsense and frameshift variants to inform therapeutic strategy for cystic fibrosis. *PLoS Genet.* **2018** Nov 16 14(11):e1007723.
83. **Atag E, Bas İkizoglu N, Ergenekon AP et al.** Novel mutations and deletions in cystic fibrosis in a tertiary cystic fibrosis center in Istanbul. *Pediatr Pulmonol.* **2019** Jun., 54(6):743-750.

84. **Sharma N, Evans TA, Pell'core MJ et al.** Capital'zing on the heterogeneous effects of KFTR nonsense and framesh'ft var'ants to 'nform therapeut'c strategy for cyst'c f'ibros's. PLoS Genet. **2018** 14(11):e1007723.
85. **Fedder J, Jørgensen MW, Engvad B.** Prevalence of CBAVD in azoospermic men carrying pathogenic KFTR mutations - Evaluated in a cohort of 639 non-vasectomized azoospermic men. Andrology. **2021** Mar 9(2):588-598.
86. **Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD.** Classification of KFTR mutation classes. Lancet Respir Med. **2016** Aug 4(8):e37-e38.
87. **Apr, Turcios NL.** Cystic fibrosis: an overview. J Clin Gastroenterol. **2005** 39(4):307-17.
88. **Elborn JS.** Cystic fibrosis. Lancet. **2016** Nov 388(10059):2519-2531.
89. **Bergeron C, Cantin AM.** Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. Semin Respir Crit Care Med. **2019** Dec 40(6):715-726.
90. **Koch C, Høiby N.** Pathogenesis of cystic fibrosis. Lancet. **1993** Apr 24 341(8852):1065-9.
91. **Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ.** Cystic fibrosis. N Engl J Med. **2005** May 12 352(19):1992-2001.
92. **Dabrowski M, Bukowy-Bieryllo Z, Zietkiewicz E.** Advances in therapeutic use of a drug-stimulated translational readthrough of premature termination codons. Mol Med. **2018** May 29 24(1):25.
93. **Bergeron C, Cantin AM.** Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. Semin Respir Crit Care Med. **2019** Dec 40(6):715-726.
94. **O'Sullivan BP, Freedman SD.** Cystic fibrosis. Lancet. **2009** May 30 373(9678):1891-904.

95. Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, Kistik Fibroziste Klinik Bulgular Türk Toraks Dergisi. **2011** ve 12:8-12. [Ulaşım tarihi: 21/04/2023, ulaşım adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/1078>].
96. **Castellani C, Assael BM.** Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* **2017** Jan 74(1):129-140.
97. **El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, et al.** Rectal prolapse and cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2015** Jan 60(1):110-2.
98. **Wilschanski M, Durie PR.** Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the KFTR gene. *Gut.* **2007** Aug 56(8):1153-63.
99. **Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH et al.** Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* **2019** May 28 12:1179551419851770.
100. **Vilotijević-Dautović G, Stojanović V.** Pseudo-Bartter's Syndrome in Patients with Cystic Fibrosis: A Case Series and Review of the Literature. *Srp Arh Celok Lek.* **2015** Nov-Dec 143(11-12):748-51.
101. **Cui X, Wu X, Li Q et al.** 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.* **2020** Nov 22(5):3587-.
102. **Hughan KS, Daley T, Rayas MS et al.** Female reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* **2019** Oct 2:S95-S104., 18 Suppl.
103. **Perrin FM, Serino W.** Ischaemic heart disease--a new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med.* **2010** Jul 1):S44-8., 103 Suppl 1(Suppl.
104. **Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK et al.** White TB. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* **2005** Mar 90(3):1888-96.

105. **Barlow JH, Ellard DR.** The psychosocial well-being of children with chronic disease, their parents and siblings: an overview of the research evidence base. *Child Care Health Dev.* **2006** Jan 32(1):19-31.
106. **Farrell PM, White TB, Ren CL et al.** Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* **2017** Feb 181S:S4-S15.e1.
107. **Ademhan Tural D, Özçelik HU.** Kistik fibroziste yenidoğan taraması. Aslan AT, Şişmanlar Eyüboğlu T, editörler. Kistik fibrozis 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri ve p.35-9., **2021**.
108. **Castellani C, Linnane B, Pranke I et al.** Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med.* **2019** Dec 40(6):701-714.
109. **Farrell PM, Rock MJ, Baker MW.** The Impact of the KFTR Gene Discovery on Cystic Fibrosis Diagnosis, Counseling, and Preventive Therapy. *Genes (Basel).* **2020** Apr 8 11(4):401.
110. **Paranjape SM, Mogayzel PJ Jr.** Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* **2014** May 35(5):194-205.
111. **Capurso G, Traini M, Piciucchi M et al.** Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* **2019** Mar 21 12:129-139.
112. **Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR et al.** ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* **2022** Jul 13 60(1):2101499.
113. **McBennett KA, Davis PB.** Toward a Broader Understanding of Cystic Fibrosis Epidemiology and Its Impact on Clinical Manifestations. *Clin Chest Med.* **2022** Dec 43(4):579-590.
114. **Ersöz DD.** Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis tanı ve tedavi rehberi. Türk Toraks dergisi. ve 12:1-140. [ulaşım tarihi: 21/04/2023, ulaşım adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/1078>].
115. **Yang CL, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ.** Dornase alfa for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* **2017** Jan 21:65-67.

116. **Jul, Schultz MJ.** Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* **2004** 54(1):21-8.
117. **Dec, Goss CH.** Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* **2019** 40(6):792-803.
118. **Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner Al et al.** An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* **2010** Nov 45(11):1121-34.
119. **Dawood SN, Rabih AM, Niaj A et al.** Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. *Cureus.* **2022** Sep 20 14(9):e29359.
120. Ivacaftor endikasyonları ve kullanımı [Ulaşım tarihi 10/06/2023, ulaşım adresi: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_ivacaftor.pdf)].
121. Lumacaftor/Ivacaftor endikasyonları ve kullanımı [Ulaşım tarihi 10/06/2023, ulaşım adresi: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_lumacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_lumacaftor_ivacaftor.pdf)].
122. Tezacaftor/Ivacaftor endikasyonları ve kullanımı [Ulaşım tarihi 10/06/2023, ulaşım adresi: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_tezacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_tezacaftor_ivacaftor.pdf)].
123. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor endikasyonları ve kullanımı [Ulaşım tarihi 10/06/2023, ulaşım adresi: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_elexacaftor\\_tezacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf)].
124. **Dawood SN, Rabih AM, Niaj A et al.** Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. *Cureus.* **2022** Sep 20 14(9):e29359.
125. Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, Gastrointestinal Sistem Tutulumu. *Türk Toraks Dergisi.* **2011** ve 12:94-9. [Ulaşım tarihi: 21/04/2023, ulaşım adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/1078>].

126. Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi ve Beslenme Türk Toraks Dergisi. **2011** ve 12:100- 6. [Ulaşım tarihi: 21/04/2023, ulaşım adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/1078>].
127. **Hassan F, Xu X, Nuovo G et al.** Accumulation of metals in GOLD4 COPD lungs is associated with decreased KFTR levels. *Respir Res.* **2014** Jun 23 15(1):69.
128. **Divac A, Nikolic A, Mitic-Milicic M et al.** High frequency of the R75Q KFTR variation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cyst Fibros.* **2004** Aug 3(3):189-91.
129. **Bombieri C, Benetazzo M, Saccomani A et al.** Complete mutational screening of the KFTR gene in 120 patients with pulmonary disease. *Hum Genet.* **1998** Dec 103(6):718-22.
130. Ulusal Kistik fibrozis kayıt sistemi **2022** yılı verileri [Ulaşım tarihi 10/06/2023, ulaşım adresi: <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/hasta-kayit-sistemi/>].
131. **Entzian P, Müller E, Boysen A et al.** Frequency of common cystic fibrosis gene mutations in chronic bronchitis patients. *Scand J Clin Lab Invest.* **1995** May 55(3):263-6.
132. **Artlich A, Boysen A, Bunge S et al.** Common KFTR mutations are not likely to predispose to chronic bronchitis in northern Germany. *Hum Genet.* **1995** Feb 95(2):226-8.
133. **Akai S, Okayama H, Shimura S, Tanno Y et al.** Delta F508 mutation of cystic fibrosis gene is not found in chronic bronchitis with severe obstruction in Japan. *Am Rev Respir Dis.* **1992** Sep 146(3):781-3.
134. **Tzetis M, Efthymiadou A, Strofalis S et al.** KFTR gene mutations--including three novel nucleotide substitutions--and haplotype background in patients with asthma, disseminated bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Genet.* **2001** Mar 1.
135. **Raju SV, Tate JH, Peacock SK et al.** Impact of heterozygote KFTR mutations in COPD patients with chronic bronchitis. *Respir Res.* **2014** Feb 11 15(1):18.

136. **Marzena Kostuch, Andrzej Semczuk, Wiesława Szarewicz-Adamczyk, et al.** Detection of KFTR Gene Mutations in Patients Suffering from Chronic Bronchitis, Archives of Medical Research, Volume 31, Issu.
137. **Clunes LA, Davies CM, Coakley RD et al.** Cigarette smoke exposure induces KFTR internalization and insolubility, leading to airway surface liquid dehydration. FASEB J. **2012** Feb 26(2):533-45.
138. **Cantin AM, Hanrahan JW, Bilodeau G, et al.** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers. Am J Respir Crit Care Med. **2006** May 15;173(10):1139-44.
139. **Tzetis M, Efthymiadou A, Strofalis S, et al.** KFTR gene mutations--including three novel nucleotide substitutions--and haplotype background in patients with asthma, disseminated bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. Hum Genet. **2001** Mar;108(3):216-21.
140. **Öztürk, Özlem Görüroğlu vd.** "Adana İlinde KFTR Gen Mutasyonlarının Değerlendirilmesi". Cukurova Medical Journal, c. 38, sy. 2, **2013**, ss. 202-8.