

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**Primer İmmün Yetmezlik Hastalarının Hedeflenmiş Yeni
Nesil Dizi Analizi Sonuçlarının Retrospektif Olarak
Değerlendirilmesi**

BURAK AŞÇIOĞLU

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Profesör Dr. Haluk Akın

Profesör Dr. Ayça Aykut

Doçent Dr. Aslı Ece Solmaz

Kasım 2024

İzmir

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**Primer İmmün Yetmezlik Hastalarının Hedeflenmiş Yeni
Nesil Dizi Analizi Sonuçlarının Retrospektif Olarak
Değerlendirilmesi**

BURAK AŞÇIOĞLU
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Profesör Dr. Haluk Akın
Profesör Dr. Ayça Aykut
Doçent Dr. Aslı Ece Solmaz

Kasım 2024
İzmir

ÖNSÖZ

Tez çalışmam süresince bana yol gösteren, zamanını, bilgisini, tecrübesini, yardımını hiçbir zaman eksik etmeyen, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, anlayışlı, sabırlı ve hoşgörülü tutumlarıyla her zaman yanımda hissettiğim tez danışmanlarım saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Haluk Akın'a, Prof. Dr. Ayça Aykut'a ve Doç.Dr. Aslı Ece Solmaz'a

Uzmanlık eğitim sürecimde, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, kendimi geliştirmem için yardımlarıyla çaba harcayan, sadece bugüne değil geleceğe de hazır olmamı sağlayan başta Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haluk Akın olmak üzere; Prof. Dr. Emin Karaca'ya, Prof. Dr. Burak Durmaz'a, Prof Dr. Asude Durmaz'a, Prof. Dr. Ayça Aykut'a, Doç. Dr. Aslı Ece Solmaz'a, Dr.Öğr. Gör. Erhan Pariltay'a

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Semih Aşkovalı'ya, Dr. Zehra Cengisiz'e , Dr. Tuba Sözen Türk'e, Dr. Gizem Kök'e , Dr. Duygu Arıcan'a, Dr. Mert Pekerbaş'a, Dr. Vedat Sivri'ye, Dr. Çağlar Arısoy'a, Dr.Bilgesu Ak'a, Dr. Özge Güngör'e, Dr. Ömer Alpay'a, Dr. Muhammed Burak Bereketoglu'na, Dr.Alper Baysal'a, Dr.Fevziye Burcu Topçu'ya, Dr. Elif Kubar'a, Dr. Alp Peker'e, Dr. Zeki Sakallı'ya, Dr.Burak Tokaç'a, Dr. Zeynep Nur Paralı'ya, Dr. Asiye Sevde Can'a, Dr. Fatma Uğuzdoğan'a, Dr.Levent Paralı'ya, Dr. Ekin Cemre Bayram Tokaç'a, Dr.İrem Oflaz'a, Dr.Meryem Nur Murt'a

Eğitim sürecim boyunca bana işin pratik noktalarını öğreten, yardımcı olan ve tecrübelerini aktaran Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik ailesinde teknisyen, biyolog, sekreter ve personel olarak görev yapan tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımı paylaştığım, her anımı güzelleştiren en büyük destekçim sevgili eşim Sıla'ya, bugünlere gelmemde büyük payları olan canım annem, babam ve kardeşime,

TEŞEKKÜR EDİYORUM

Dr. Burak Aşçıoğlu

Kasım 2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖNSÖZ	ii
TABLO İNDEKSİ	vi
ŞEKİL İNDEKSİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Primer İmmün Yetmezliklerin Tanımı, Sıklığı ve Sınıflandırılması	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Sıklık	3
2.1.3 Sınıflandırma	5
2.2 Primer İmmün Yetmezlik Grupları	6
2.2.1 Kombine İmmün Yetmezlikler	6
2.2.1.1 Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler (Severe Combined Immunodeficiency- SCID)	6
2.2.1.1.1 T-B+ SCID	7
2.2.1.1.2 T-B- SCID	9
2.2.1.2 Kombine İmmün Yetmezlikler	12
2.2.2 Sendromik Özelliklere Sahip Kombine İmmün Yetmezlikler	18
2.2.2.1 Konjenital Trombositopeni ile giden İmmün Yetmezlikler	18
2.2.2.2 DNA Tamir Defektleri	18
2.2.2.3 Ek Konjenital Anomalili Timüs Defektleri	19
2.2.2.4 İmmüno-Osseoz Displaziler	19
2.2.2.5 Hiper IgE Sendromları	20
2.2.2.6 Vitamin B12 ve Folat Metabolizma Defektleri	21
2.2.2.7 Anhidrotik Ektodermal Displazi ile giden İmmün Yetmezlikler	21
2.2.2.8 Kalsiyum Kanal Defektleri	22
2.2.2.9 Diğer Defektler	22

2.2.3	Antikor Eksiklikleri	32
2.2.3.1	Tüm Serum İmmünoglobulin İzotiplerinde Şiddetli Azalma ile Birlikte B Hücrelerinde Derin Azalma veya Yokluk, Agamaglobulinemi.....	32
2.2.3.2	Normal veya Düşük B Hücreleri Sayısı ile En Az 2 Serum İmmünoglobulin İzotipinde Şiddetli Azalma, CVID Fenotipi.....	33
2.2.3.3	Normal/Yüksek IgM ve Normal Sayıda B Hücreleri ile Birlikte Serum IgG ve IgA'sında Şiddetli Azalma, Hiper IgM Sendromları.....	34
2.2.3.4	İzotip, Hafif Zincir veya Genel Olarak Normal Sayıda B Hücreleri ile Fonksiyonel Eksiklikler	34
2.2.4	İmmün Disregülasyon Bozuklukları.....	38
2.2.4.1	Ailesel Hemofagositik Lenfhistiositoz Sendromları (AHLH)	38
2.2.4.2	Hipopigmentasyonlu AHLH Sendromları	38
2.2.4.3	Düzenleyici T Hücre Defektleri	38
2.2.4.4	Lenfoproliferasyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Otoimmünite Sendromları	39
2.2.4.5	Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom.....	39
2.2.4.6	Kolit ile giden İmmün Disregülasyon Bozuklukları.....	39
2.2.4.7	EBV ve Lenfoproliferatif Durumlara Yatkınlık.....	40
2.2.5	Fagositler Sistem Bozuklukları	46
2.2.5.1	Konjenital Nötropeniler	46
2.2.5.2	Motilite Defektleri	46
2.2.5.3	Respiratuar Burst Defektleri.....	47
2.2.6	Doğal İmmünite Bozuklukları.....	51
2.2.6.1	Mikobakteriyel Hastalığa Mendelyen Duyarlılık (MSMD).....	51
2.2.6.2	Epidermodisplazi verrüsiformis (HPV)	51
2.2.6.3	Şiddetli Viral Enfeksiyonlara Yatkınlık.....	52
2.2.6.4	Herpes Simpleks Ensefalitleri (HSE).....	52
2.2.6.5	Mukokutanöz Kandidiyazise ve İnvaziv Fungal Hastalıklara Yatkınlık	53
2.2.6.6	Bakteriyel Duyarlılıkla giden TLR Sinyal Yolu Eksikliği.....	53
2.2.7	Otoinflamatuar Hastalıklar.....	59
2.2.7.1	İnflamasyonu Etkileyen Bozukluklar	59
2.2.7.2	Tip 1 İnterferonopatiler.....	60
2.2.7.3	İnflamasyonla ilgili Olmayan Durumlar.....	60
2.2.8	Kompleman Eksiklikleri	65
2.2.9	Kemik İliği Yetmezliği Sendromları	69
2.2.10	Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri	72

2.2.11 Primer İmmün Yetmezlik Tanısında Genetik Testlerin Kullanımı	74
2.2.11.1 Karyotipleme	74
2.2.11.2 Floresan İn Situ Hibridizasyon	75
2.2.11.3 Kromozomal Mikroarray Analizi	75
2.2.11.4 Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu (MLPA)	76
2.2.11.5 Hedeflenmiş Gen Panelleri	76
2.2.11.6 Tüm ekzom dizileme	77
2.2.11.7 Tüm Genom Dizileme	77
2.2.12 Genetik Varyantların Sınıflandırılması ve ACMG Kılavuzu	78
2.2.13 Primer İmmün Yetmezliklerde Genetik Danışma: Prenatal ve PGT Yaklaşımları	79
3. MATERYAL-METOT	80
3.1 Moleküler Çalışmalar	80
3.2 Varyant Önceliklendirme ve Doğrulama	82
4. BULGULAR	83
4.1 Hastaların Fenotipik Özelliklere Göre PİY Alt Gruplarına Dağılımı	83
4.2 PİY Alt Gruplarının Demografik Özellikleri	85
4.3 PİY Hastalarının Moleküler Özellikleri	87
4.3.1 Kombine İmmün Yetmezlik Varyantları	90
4.3.2 Sendromik Özelliklere Sahip Kombine İmmün Yetmezlik Varyantları	91
4.3.3 Antikor Eksiklikleri Varyantları	96
4.3.4 İmmün Disregülasyon Bozuklukları Varyantları	96
4.3.5 Fagositer Sistem Bozuklukları Varyantları	97
4.3.6 Doğal İmmünite Bozuklukları Varyantları	104
4.3.7 Otoinflamatuar Hastalıklar Varyantları	104
4.3.8 Kompleman Eksiklikleri Varyantları	108
4.3.9 Kemik İliği Yetmezlik Sendromları Varyantları	108
4.3.10 PİY Fenokopileri Varyantları	108
5. TARTIŞMA	111
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	130
KAYNAKLAR	131

TABLO İNDEKSİ

Tablo 2.1.	IUIS Sınıflaması.....	5
Tablo 2.2.	T-B+ Şiddetli Kombine İmmün Yetmezlik (SCID).....	14
Tablo 2.3.	T-B- SCID.....	14
Tablo 2.4.	Kombine İmmün Yetmezlikler	15
Tablo 2.5.	DNA Tamir Defektleri.....	23
Tablo 2.6.	Konjenital Trombositopeni ile giden İmmün Yetmezlikler	24
Tablo 2.7.	Ek Konjenital Anomalili Timus Defektleri	25
Tablo 2.8.	İmmüno-Osseoz Displaziler.....	26
Tablo 2.9.	Hiper IgE Sendromları (HIES).....	27
Tablo 2.10.	Vitamin B12 ve Folat Metabolizması Defektleri	28
Tablo 2.11.	Anhidrotik Ektodermodisplazi ile giden İmmün Yetmezlikler (EDA-ID).....	29
Tablo 2.12.	Kalsiyum Kanal Defektleri	29
Tablo 2.13.	Diğer Defektler.....	30
Tablo 2.14.	Tüm Serum İmmünoglobulin İzotiplerinde Şiddetli Azalma ile Birlikte B Hücrelerinde Şiddetli Azalma veya Yokluk, Agamaglobulinemi.....	35
Tablo 2.15.	Normal veya Düşük B Hücreleri Sayısı ile En Az 2 Serum İmmünglobulin İzotipinde Şiddetli Azalma, CVID Fenotipi	36
Tablo 2.16.	Serum IgG ve IgA'da Ciddi Azalma ile Normal/Yüksek IgM ve Normal B Hücreleri Sayısı, Hiper IgM Sendromları	37
Tablo 2.17.	İzotip, Hafif Zincir veya Genel Olarak Normal Sayıda B Hücreleri ile Fonksiyonel Eksiklikler	37
Tablo 2.18.	Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyoitoz Sendromları (AHLH)	41
Tablo 2.19.	Hipopigmentasyonlu AHLH Sendromları.....	41
Tablo 2.20.	Düzenleyici T Hücre Defektleri	42
Tablo 2.21.	Lenfoproliferasyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Otoimmünite Sendromları ...	43
Tablo 2.22.	Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS, Canale-Smith sendromu)	44
Tablo 2.23.	Kolit ile giden İmmün Disregülasyon Bozuklukları	44
Tablo 2.24.	EBV ve Lenfoproliferatif Durumlara Yatkınlık.....	45
Tablo 2.25.	Konjenital Nötropeniler.....	48
Tablo 2.26.	Motilite Defektleri.....	49
Tablo 2.27.	Respiratuar Burst Defektleri	49
Tablo 2.28.	Diğer Non-Lenfoid Defektler.....	50
Tablo 2.29.	Mikobakteriyel Hastalığa Mendelyen Duyarlılık (MSMD)	54
Tablo 2.30.	Epidermodisplazi verruciformis (HPV).....	55
Tablo 2.31.	Şiddetli Viral Enfeksiyonlara Yatkınlık	55
Tablo 2.32.	Herpes Simpleks Ensefalitleri (HSE)	56
Tablo 2.33.	Mukokutanöz Kandidiyazise Yatkınlık	56
Tablo 2.34.	İnvaziv Fungal Hastalıklara Yatkınlık.....	56
Tablo 2.35.	Bakteriyel Duyarlılıkla giden TLR Sinyal Yolu Eksikliği	57
Tablo 2.36.	Lökositlerle İlgili Diğer Doğal İmmünite Bozuklukları.....	57
Tablo 2.37.	Hematopoetik Olmayan Dokularla İlişkili Diğer Doğal İmmünite Bozuklukları.....	58
Tablo 2.38.	Tip 1 İnterferonopatiler.....	61
Tablo 2.39.	İnflamazomu Etkileyen Bozukluklar.....	62
Tablo 2.40.	İnflamazomla ilgili Olmayan Durumlar	63
Tablo 2.41.	Kompleman Eksiklikleri.....	67

Tablo 2.42.	Kemik İliği Yetmezlik Sendromları	70
Tablo 2.43.	Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri.....	73
Tablo 3.1.	Hedef zenginleştirmede kullanılan panelin kapsadığı genler	81
Tablo 4.1.	Saptanan Varyantların PİY Alt gruplarına göre dağılımı	88
Tablo 4.2.	Kombine İmmün Yetmezlik Varyantları.....	92
Tablo 4.3.	Sendromik Özelliklere Sahip Kombine İmmün Yetmezlikleri Varyantları	94
Tablo 4.4.	Antikor Eksiklikleri Varyantları.....	98
Tablo 4.5.	İmmün Disregülasyon Bozuklukları Varyantları	101
Tablo 4.6.	Fagositer Sistem Bozuklukları Varyantları.....	103
Tablo 4.7.	Doğal İmmünite Bozuklukları Varyantları	105
Tablo 4.8.	Otoinfalamtuvur Hastalıklar.....	106
Tablo 4.9.	Kompleman Eksiklikleri Varyantları	109
Tablo 4.10.	Kemik İliği Yetmezliği Sendromları ve PİY Fenokopileri Varyantları	110



ŞEKİL İNDEKSİ

Şekil 4.1. Erişkin Hasta Grubunun PİY Alt Gruplarına Dağılımı.....	84
Şekil 4.2. Pediatrik Hasta Grubunun PİY Alt Gruplarına Göre Dağılımı	85
Şekil 4.3. Varyantların Kalıtım Özellikleri.....	88
Şekil 4.4.Varyantların ACMG Sınıflaması	89
Şekil 4.5.Mutasyon Türleri	89
Şekil 4.6.Varyantların Literatür Verileri.....	90



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Adenozin deaminaz
ACMG	: Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji
AHLH	: Ailesel hemofagositik lenfhistiositozis
aHÜS	: atipik Hemolitik Üremik Sendrom
ALPS	: Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloid lösemi
APECED	: Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis, ektoermal distrofi
AT	: Ataksi-Telenjektazi
B	: Benign
BAM	: Binary Alignment Map
BCG	: Bacille Calmette-Guerin
CES	: Klinik ekzom sekanslama
CEREDIH	: Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires
CINCA	: Kronik infantil nörolojik kutanöz artiküler sendromu
CNV	: Kopya sayısı değişikliği
CMV	: Sitomegalovirüs
CVID	: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
DN	: Dominant negatif
EBV	: Epstein-Barr virüsü
ESID	: European Society for Immunodeficiencies
EV	: Epidermodisplazi verrüsiformis
ExAC	: Exome Aggregation Consortium
FA	: Fanconi Anemisi
FCAS	: Ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
FMF	: Ailesel Akdeniz ateşi
HIES	: Hiper IgE Sendromu
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HPV	: İnsan papilloma virüs
HSE	: Herpes Simpleks Ensefalitleri
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
GİS	: Gastrointestinal sistem
gnomAD	: The Genome Aggregation Database
GOF	: Gain of function
ICF	: İmmün yetmezlik, Sentromerik İnstabilite, Fasiyal dismorfizm
Ig	: İmmünglobulin
IGV	: Integrative Genomics Viewer
IFN	: İnterferon
IPEX	: İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı
IUIS	: Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği
İTP	: İdiyopatik Trombositopeni
KİY	: Kombine İmmün Yetmezlikler
KGH	: Kronik Granüloamatöz Hastalık
KMA	: Kromozomal Mikroarray

KMK	: Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis
LAD	: Lökosit adezyon eksikliği
LB	: Olası Benign
LAGID	: Latin American Group for Immunodeficiencies
LOF	: Loss of function
LP	: Olası Patojenik
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MLPA	: Multipleks Ligasyon bağımlı Prob Amplifikasyonu
MSMD	: Mikobakteriyel hastalıklar Mendelyan yatkınlık
MWS	: Muckle-Wells sendromu
NHEJ	: Homolog olmayan uç birleştirme
NGS	: Next generation sequencing
NK	: Natural Killer
OD	: Otozomal dominant
OİHA	: Otoimmün hemolitik anemi
OMIM	: Online Mendelian Inheritance in Man
OPS	: Otoimmün Poliglandüler Sendrom
OR	: Otozomal resesif
P	: Patojenik
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PGT	: Preimplantasyon genetik tanı
PI3K	: Fosfoinozotid 3-kinaz
PIY	: Primer İmmün Yetmezlik
PNP	: Pürin nükleozid fosforilaz
RALD	: Ras ilişkili otoimmün lenfoproliferatif bozukluk
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SAVI	: STING ilişkili infant başlangıçlı vaskülopati
SCC	: Skuamöz hücreli kanser
SCID	: Ağır kombine immün yetmezlik
SCN	: Ağır konjenital nötrojeni
SÇGH	: Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
SPiP	: Splice Prediction Pipeline
SSS	: Santral sinir sistemi
TGP	: Hedefli Gen Paneli
TLR	: Toll like reseptör
TRECs	: T hücresi reseptör eksizyon halkaları
Treg	: Düzenleyici T hücre
VCF	: Variant Calling Format
VUS	: Variant of Uncertain Significance
VZV	: Varicella-zoster virüs
YNDA	: Yeni nesil dizileme analizi
WAS	: Wiskott-Aldrich Sendromu
WASp	: Wiskott-Aldrich Sendrom proteini
WES	: Tüm ekzom sekanslama
WGS	: Tüm genom sekanslama

WHIM	: Siğiller, Hipogamaglobulinemi, Enfeksiyonlar, Myelokateksis
WHO	: World Health Organization
X-SCID	: X 'e bağlı ağır kombine immün yetmezlik
XL	: X'e bağlı
XLA	: X'e bağlı agamaglobulinemi
XLN	: X'e bağlı n�tropeni



ÖZET

Primer immün yetmezlikler, immün sistemin birçok bileşinden oluşan anormallikler sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Genetik teknolojilerdeki ilerlemeler, bu hastalık grubunda IUIS 2022 sınıflamasında 485 farklı hastalık tanımlanmasını sağlamıştır.

Primer immün yetmezlik olgularında önemli sorunlardan biri tanının geç konmasıdır. Geç tanı beraberinde hastaların tedavi olmasını geciktirmekte ve hastalığa bağlı ölümleri arttırmaktadır. Genetik testler, hastaların doğru tanıya ulaşmasını kolaylaştıran önemli araçlar olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada, primer immün yetmezlik ön tanısı ile laboratuvarımıza yönlendirilen 1417 hastanın hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan 1417 olgudan 361 olguda primer immün yetmezliğe neden olan klinik olarak anlamlı varyant saptandı. Olgular erişkin ve pediatrik grup olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Olguların klinik ve genetik özellikleri, genotip-fenotip korelasyonu açısından kapsamlı bir şekilde incelendi.

Bu çalışma, primer immün yetmezlikler hasta grubundaki varyant profilini inceleyen ülkemizdeki sınırlı sayıdaki çalışmalardan biridir. Moleküler genetik analizlerin olgulardaki klinik yaklaşıma etkisi değerlendirilmiştir. Bu hasta grubunda moleküler tanı konulması, hastalara özgü tedavi yaklaşımları geliştirilmesi ve prognoz tahmininde önemli katkılar sağlamaktadır. Ayrıca, prenatal ve preimplantasyon genetik tanı sayesinde sağlıklı nesillerin oluşumuna katkıda bulunması da öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Primer İmmün Yetmezlik, Yeni Nesil Dizi Analizi, Genotip-Fenotip Korelasyonu

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies are a heterogeneous group of diseases resulting from abnormalities in many components of the immune system. Advances in genetic technologies have led to the identification of 485 different diseases in this disease group in the IUIS 2022 classification.

One of the important problems in primary immunodeficiency cases is late diagnosis. Genetic tests stand out as important tools that make it easier for patients to reach the correct diagnosis. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the results of targeted next generation sequence analysis of 1417 patients referred to our laboratory with a preliminary diagnosis of primary immunodeficiency.

Clinically significant variants causing primary immunodeficiency were detected in 361 of the 1417 patients. The cases were evaluated separately as adult and paediatric groups. Clinical and genetic characteristics of the cases were analysed comprehensively in terms of genotype-phenotype correlation.

This study is one of the limited number of studies in our country investigating the variant profile in primary immunodeficiencies patient group. The effect of molecular genetic analyses on the clinical approach in cases was evaluated. Molecular diagnosis in this patient group provides important contributions to the development of patient-specific treatment approaches and prognosis prediction. In addition, prenatal and preimplantation genetic diagnosis is expected to contribute to the formation of healthy generations.

Key Words: Primary Immunodeficiency, Next Generation Sequence Analysis, Genotype-Phenotype Correlation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer İmmün Yetmezlik (PİY)'ler, immün sistemin bir veya birden fazla bileşeninde yapısal veya fonksiyonel anormallikler sonucu ortaya çıkan, klinik fenotip, immünolojik profil ve genetik faktörler açısından heterojenite gösteren bir hastalık spektrumudur.

Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerinin son 10 yıldaki gelişimi ve test maliyetlerindeki düşüşle beraber, genetik testler hastaların tanı alma sürecine daha fazla entegre olmuş ve bu sayede patogenezi ve moleküler mekanizmaları önceden bilinmeyen pek çok hastalık aydınlatılmış ve halen de aydınlatılmaya devam edilmektedir. İmmün sistemde yer alan genlerin fonksiyonlarının derinlemesine anlaşılması, bu genlerdeki mutasyonların ortaya çıkardığı klinik tabloların daha doğru bir şekilde tanımlanmasına olanak tanımış ve böylece klinik prognozunu öngörülmesinde hekimlere önemli bir rehberlik sağlamıştır. Ayrıca artan bilgi ve birikim, hedefli tedavi stratejileri gibi tıpta devrim niteliğindeki gelişmeleri uygulayabilmemizi mümkün kılmıştır.

Son yıllarda hızla gelişen moleküler yöntemler ve klinisyenler arasında artan PİY farkındalığı izlenen hasta sayısında kayda değer bir artışa yol açmıştır. Bu nedenle öncesinde nadir olarak görülen PİY'lerin artık nadir bir hastalık olmadığı düşünülmektedir. Özellikle birçok ülkede PİY hastalarına yönelik ulusal kayıt sistemleri bulunmaktadır. Ülkemizde ise henüz PİYler için bir ulusal kayıt sistemi bulunmamaktadır. Klinik yelpazesi çok geniş bir hastalık olduğu için bu hastaların sistematik bir şekilde kaydedilmesi hastalıkların dağılımına ve genel klinik özelliklerine yönelik bilginin artmasına, genetik defektlerin saptanmasına yönelik araştırma sahalarının oluşturulmasına ve hastalıklara yönelik önceliklerin belirlenmesinde fayda sağlayacaktır.

PİY'ler ciddi morbidite ve mortalite problemleri ile sıklıkla karşılaşılan, bu nedenle erken tanı ve tedavinin birçok hastada hayat kurtarıcı rolde olduğu bir grup hastalıktır. Bu sebeple klinik ve fizik muayene bulguları PİY şüphesi uyandıran hastalara ileri immünolojik incelemeler yapılması ve bunun yanında tanının net olarak konulması için genetik testlere başvurulması gerekmektedir. Tanının net ve doğru olarak hızlı bir şekilde belirlenmesi, hastalığa ve hastaya özgü tedavilerin planlanabilmesi için çok önemlidir.

Bu çalışmada, 2017 yılında geliştirilerek 2022 yılına kadar kullanılan primer immün yetmezlik (PİY) genlerine yönelik olan hedefli yeni nesil dizileme panelimizin, laboratuvarımıza başvuran hastalarda tanı başarısına olan katkısını kapsamlı bir şekilde

değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca, panel aracılığıyla tespit edilen genetik defektlerin ayrıntılı analizi yapılarak, bu defektlerin hangi klinik sınıflamalara dahil olduğunun belirlenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca renaliz süreciyle elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, bu genetik testlerin klinik pratiğe katkısını, tanısal doğruluğunu ve prognostik değerini detaylı bir şekilde incelemeyi, böylece primer immün yetmezliklerin yönetiminde bu tür testlerin rolünü ve önemini vurgulamayı amaçladık.

Çalışmamızın ülkemizde sık görülen Primer İmmün Yetmezlik (PIY) varyantlarını saptamayı, genetik testlerin etkinliğini değerlendirmeyi ve reanaliz süreçlerinin PIY hastaların tanı ve takibine sağladığı katkının ortaya konulmasını amaçlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Primer İmmün Yetmezliklerin Tanımı, Sıklığı ve Sınıflandırılması

2.1.1 Tanım

Primer immün yetmezlikler (PİY), antikor üretimi, hücresel bağışıklık yanıtları veya bağışıklık organlarının gelişimi gibi süreçlerde rol alan immün sistemin doğuştan gelen doğal veya adaptif bağışıklık gibi farklı bileşenlerinin etkilendiği çeşitli genetik bozuklukları kapsayan geniş bir hastalık grubudur. PİY'ler genellikle tekrarlayan ve şiddetli enfeksiyonlar ile karakterizedir, ancak bu hastalıklar otoimmüniteye, otoinflamatuvar hastalıklara, alerjiye, kemik iliği yetmezliğine ve/veya maligniteye karşı artmış duyarlılık gibi immün disfonksiyon durumlarını da içerebilir (1).

Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) uzman komitesi, en son yapılan genotipik sınıflandırmaya eşlik eden ve onu tamamlayan bir fenotipik sınıflandırmayı 2022 yılında güncelleyip raporlamıştır. Bu raporda 55'i yeni monogenik defekt olmak üzere 485 adet hastalık tanımlanmıştır (1).

Genetik varyantlar, kodlanan gen ürününü değiştirerek, örneğin protein ekspresyonunu ve işlevini ortadan kaldırarak veya azaltarak (null / hipomorfik) veya proteini işlev kazancı (gain-of-function, GOF) elde edecek şekilde değiştirerek hastalığa neden olur. PİY'deki hastalık mekanizmaları, varyantın doğasına ve kalıtım şekline bağlıdır. Dolayısıyla, monoalelik varyantlar haployetersizlik, dominant negatif veya GOF yoluyla otozomal dominant (OD) hastalığa neden olabilir. Buna karşılık, biallelik genetik varyantlar (homozigot, bileşik heterozigot) ekspresyon kaybı, fonksiyon kaybı (loss-of-function, LOF), GOF veya hatta kodlanan proteinin neomorfik fonksiyonu ile otozomal resesif (OR) özelliklere neden olurken, X'e bağlı (XL) resesif özellikler, erkeklerde hemizigotluk veya kadınlarda homozigot durumda X kromozomu üzerindeki LOF veya GOF varyantlarından kaynaklanabilir (2).

2.1.2 Sıklık

Dünya savaşlarından önce, enfeksiyonlara karşı etkili tedavilerin yetersizliği ve güvenilir tanı koyma araçlarının bulunmaması, immün yetmezlik kavramının ortaya çıkmasını engellemiştir. İmmün yetmezliğin doğuşu bir pediatrist olan Dr. Ogden Carr Bruton tarafından, 8 yaşında sık pnömoni geçiren bir erkek hastada tanımlandığı ve daha sonra X'e bağlı bir agammaglobulinemi olarak bilinen bir agammaglobulinemi vakasını bildirdiği 1952 yılı olarak

kabul edilir (3). Bununla birlikte, PİY olarak kategorize edilen karakteristik klinik sendromları tanımlayan daha eski raporların olduğu fark edilmiştir. Bu raporlar, 1922'de agranülositoz, 1926'da Ataksi Telenjiyektazi (AT), 1937'de Almanya'da konjenital trombositopeni, küçük trombositler, kanlı ishal ve tekrarlayan orta kulak iltihabı ile başvuran erkek bebekleri olan iki aileyi kapsamaktadır. Wiskott tarafından tanımlanan bu hasta raporları Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS) olarak adlandırılmıştır (4,5).

PİY'ler hem yetişkinleri hem de çocukları etkileyebilmesine rağmen, yaygın olarak görüldüğü dönem çocukluk dönemidir. Toplumlar arasında PİY'lerin dağılımı ve prevalansı farklılık göstermektedir. İran, Avustralya, Fransa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve Latin Amerika ülkeleri, bu hastalıkların epidemiyolojik dağılımını belirlemek amacıyla ulusal kayıt merkezleri oluşturmuştur. Fransız ulusal kayıt merkezi (CEREDIH) 100.000 kişi başına 4,4 hasta prevalansı bildirmiştir. Buna karşılık ABD'deki veriler, global açıdan en yüksek prevalans olan 1200 kişide 1 hastalık oranı tahmin etmektedir. Avrupa'da, Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği (ESID) kayıtlarında 28.000 hasta tespit edilmiştir. Bu da şu ana kadar, PİY hastalarının en büyük veri tabanı olarak kabul edilmektedir. Latin Amerika Primer İmmün Yetmezlik Hastalıkları Grubu (LAGID), 3321 hastanın %53,2'sinde antikör eksikliği olduğunu bildirmektedir. Akraba evliliğinin sık görüldüğü Orta Doğu ülkelerinde (İran, Suudi Arabistan) kombine immün yetmezlikler ve fagositer sistem defektleri gibi daha ağır kliniklerin sık görüldüğü bildirilmiştir (6,7). Az gelişmiş ülkelerde, PİY hastalıkları hakkındaki bilgi eksikliği, tanıdaki gecikmeler ve eksik bildirim nedeniyle sınırlı bilgi mevcuttur (8).

Ülkemizde PİY hastalarının ulusal düzeyde kaydı bulunmamakta ve görülme sıklığı merkez kliniklerin yayınladıkları raporlarla değerlendirilmeye çalışılmaktadır. Türkiye'de 2012'de Ege ve Uludağ Üniversitesinin yaptığı bir çalışmada PİY insidansı 100 bin kişide 30.5 hasta olarak bulunmuştur (9). Yine Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada, selektif IgA eksikliği görülme sıklığı 1/188 olarak hesaplanmıştır (10). Elimizdeki veriler, tüm ülke genelini kapsamadığı için hastalığın toplumdaki yaygınlığını saptamayı zorlaştırmakta ve gerçek prevalansın belirlenmesini güçleştirmektedir. Daha geniş kapsamlı çalışmalar, daha doğru sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

İmmün sistemin bileşenleri ve bu bileşenlerin işlevleri, modern tıptaki teknolojik ve bilimsel ilerlemeler sayesinde daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılmıştır. Özellikle tanı süreçlerinde kullanılan yeni nesil dizileme gibi ileri genetik analiz yöntemlerinin gelişimi ve PİY hastalıkları ile ilgili farkındalığın artması, bu hastalıkların tanınma oranlarının belirgin şekilde

yükselmesine katkıda bulunmuştur. Bu durum, yalnızca PİY hastalıklarının daha etkili bir şekilde teşhis edilmesini sağlamakla kalmamış, aynı zamanda bu hastalıkların eskiden düşünüldüğü gibi nadir olmadığını, aksine toplumda daha yaygın görüldüğünü ortaya koymuştur.

2.1.3 Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve IUIS, 1970 yılından bu yana, klinisyenlerin hastaları izlemelerini kolaylaştırmak ve hastalıkların genetik temellerini belirlemek amacıyla her 2 yılda bir güncellenmiş bir sınıflama yayınlamaktadır. İlk sınıflamada 17 PİY hastalığı bulunurken, 2019'da bu sayı 430'a, 2022'deki son raporda 485'e ulaşmıştır. Bu toplantılar, hastalık grubunun kapsamını genişletmek ve yeni bulgular doğrultusunda sınıflamaları güncellemek amacıyla düzenlenmektedir. 2013 yılından bu yana, IUIS, genotipik sınıflandırmalarına eşlik eden ve tamamlayan güncellenmiş bir PİY fenotipik sınıflandırma yayınlamaktadır. Bu fenotipik sınıflandırmalar klinisyenler için, PİY'lerin tanı ve yönetiminde bir kaynak görevi görmektedir. 2017'de yapılan sınıflandırmada 9 alt grup tanımlanmışken, bu sayı 2019 yılında kemik iliği yetmezliklerinin de dahil edilmesiyle 10'a yükselmiştir (1,2). Sınıflamada bulunan 10 alt grup Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. IUIS Sınıflaması

Grup 1	Kombine İmmün Yetmezlikler
Grup 2	Sendromik Özelliklere Sahip Kombine İmmün Yetmezlikler
Grup 3	Antikor Eksiklikleri
Grup 4	İmmün Disregülasyon Bozuklukları
Grup 5	Fagositer Sistem Bozuklukları
Grup 6	Doğal İmmünite Bozuklukları
Grup 7	Otoinflamatuvar Hastalıklar
Grup 8	Kompleman Eksiklikleri
Grup 9	Kemik İliği Yetmezlik Sendromları
Grup 10	Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri

PİY hastalıklarının alt gruplara göre dağılımı, toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Güncel ESID verilerine göre Avrupa genelinde en yaygın alt grup antikor eksiklikleridir (%50,5). Bu grubu sırasıyla kombine T ve B hücre yetmezlikleri (%10,3), fagositer sistem bozuklukları (%8,3) ve kompleman eksiklikleri (%3,6) izlemektedir (11). Türkiye'nin de dahil olduğu 17 ülkeden 15939 hastanın verilerinin derlendiği Asya çalışmasında da benzer bir dağılım gözlenmiş; antikor eksiklikleri (%41,9) en yaygın alt grup olarak belirlenmiştir. Bunu kombine T ve B hücre yetmezlikleri (%20,4) ve fagositer sistem bozuklukları (%13,8) takip etmiştir (12).

2020 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde Koçali ve arkadaşları tarafından yürütülen, 2473 PİY hastasının değerlendirildiği çalışmada antikor eksiklikleri %56,3 oranıyla en sık rastlanan alt grup olarak kaydedilmiştir. Bunu sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezlikler (%15,1), kombine T ve B hücre yetmezlikleri (%14), fagositer sistem bozuklukları (%5,5), immün disregülasyon bozuklukları (%4,2) doğal immünite bozuklukları (%2,7) izlemiştir (13).

2.2 Primer İmmün Yetmezlik Grupları

2.2.1 Kombine İmmün Yetmezlikler

IUIS sınıflandırmasında PİY'ler 10 grup halinde kategorize edilmiştir. İlk tablo hem hücrel hem de humoral bağışıklığı etkileyen kombine immün yetmezlikleri içerir. Bu grup iki alt gruba ayrılır:

CD3 T hücresi lenfopenisi (CD3+ T hücreleri <300/μL) ile tanımlanan ağır kombine immün yetmezlikler (SCID) ve genellikle SCID'dan daha hafif olan kombine immün yetmezlikler (KİY) (1). SCID ayrıca T-B+ SCID ve T-B-SCID olmak üzere ikiye ayrılır.

2.2.1.1 Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler (Severe Combined Immunodeficiency- SCID)

Kombine immün yetmezlik sendromları hem T hem de B hücrelerinin (hücrel ve humoral bağışıklık) gelişiminde ve işlevinde meydana gelen bozukluklardan kaynaklanan, natürel killer (NK) hücreleri de içerebilen heterojen bir hastalık grubudur. Kombine immün yetmezlikler, genellikle yaşamın ilk yılında ağır enfeksiyonlar nedeniyle erken ölüme yol açtıklarından “ağır” olarak sınıflandırılır. Ağır kombine immün yetmezlik (SCID), T hücresi

kalitatif ve kantitatif eksikliĒinin Őiddetine baēlı olarak tipik SCID ya da daha hafif bir form olan leaky SCID olarak kategorize edilebilir.

SCID, ürünleri T hücrelerinin gelişimi ve işlevi için çok önemli olan çeşitli genlerin herhangi birindeki mutasyonların neden olduēu bir sendromdur ve bazıları B ve NK hücrelerin gelişimini de etkiler. Bununla birlikte, ciddi T hücresi işlev bozukluēu etkili humoral baēışıklığı engeller çünkü B hücreleri antikor üretmek için T hücrelerinden gelen sinyallere ihtiyaç duymaktadırlar.

ABD’de yapılan yenidoēan tarama verilerini kullanan bir çalışmada tipik SCID, leaky SCID ve Omenn sendromu dahil olmak üzere SCID insidansı 58.000 canlı doğumda 1 olarak bildirilmiştir (14). Akraba evliliēinin yaygın olduēu bölgelerde otozomal resesif SCID insidansı daha yüksektir (15). Klinik belirtilerin başlangıcı bakteriyel, viral, fungal ve protozoal enfeksiyonlarla 6 aylıkken veya daha önce ortaya çıkar. Ayrıca, bu enfeksiyonlar ağır kombine immün yetmezlik hastalığında erken ölüme yol açarak bu durumu diēer formlardan veya kombine immün yetmezlikten ayırır. Doğumda teşhis edilmeyen tipik SCID’ın klasik semptomları tekrarlayan, giderek Őiddetlenen enfeksiyonlar, kronik ishal ve gelişme yetersizliēidir.

Fenotipik olarak, SCID’ın geniş sınıflandırması B hücre durumuna göre T-B+SCID veya T-B- SCID fenotiplerini içerir ve NK hücrelerin durumuna göre daha da alt sınıflandırılır.

2.2.1.1.1 T-B+ SCID

T hücresi negatif, B hücresi pozitif, NK hücresi negatif (T-B+NK-) SCID sendromları, gama-c/Janus kinaz 3 (JAK3) sitokin sinyal yolunu etkileyen X’e baēlı SCID ve JAK3 eksikliēini içermektedir.

SCID’ın en yaygın genetik formu, interlökin 2 reseptörünün gama zincirini kodlayan *IL2RG* genindeki mutasyonların neden olduēu X’e baēlı SCID’dır. Bu gendeki patojenik varyantlar, lenfosit gelişimi ve işlevi için önemli olan çoklu sitokin yolaklarının bloke edilmesi sonucu immün sistemin derin bir şekilde bozulmasına yol açarak, fonksiyonel olmayan B hücreleri ile T ve NK hücrelerin yokluēuna neden olur (T-B+NK- SCID). X’e baēlı olmasından kaynaklı öncelikle erkekleri etkiler (16).

IL2RG, Xq13.1’de bulunan 8 ekzonluk bir gendir. *IL2R*’nin önemli bir bileşeni olan ve birçok interlökinine baēlanan ortak gama zincirini kodlar. *IL2R*’nin gama kısmı, *IL2* ve *IL15* sitokinleri aracılığıyla T ve NK hücrelerinin gelişiminde önemlidir. *IL2RG*’de özellikle ekzon

3-4 ve 5'te olacak şekilde yaklaşık 200'e yakın patojenik mutasyon bildirilmiştir. Bu mutasyonların çoğunluğunu missense ve nonsense mutasyonları (%48) oluşturmakta olup bunları indel ve splice mutasyonları izlemektedir. Gendeki değişiklikler gama zincirinin fonksiyonel olmamasına yol açarak protein oluşumunu engellemektedir. Hipomorfik *IL2RG* mutasyonları daha hafif semptomlarla giden atipik X'e bağlı ağır kombine immün yetmezliğe (X-SCID) neden olur. Hastalar genellikle fırsatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan ishal, uzun süreli ateş, döküntü, pnömoni ve sepsis ile başvurur. Hematolojik kök hücre nakli (HKHN) veya gen terapisi ile tedavi edilmezse yaşamın erken evresinde ölümcüldür (17).

JAK3 geni, T lenfositlerinin (yardımcı, sitotoksik ve düzenleyici) ve NK hücrelerin büyümesini destekleyen interlekin 2 için *IL2RG* ile benzer şekilde çalışır. *JAK3*, 19p13.11 kromozomunda bulunan 25 ekzondan oluşan bir genidir. İmmün hücrelerde bulunan reseptörü olmayan bir tirozin-kinazdır ve önemli bir dizi sitokin reseptörünün sinyal iletiminde rol alır. Katalitik alan olan JH1'i ekzon 17-23 kodlarken, JH2 psödokinaz alanı ekzon 10-16 tarafından kodlanır. 17. ekzonun atlanması frameshift mutasyonlara ve inaktif proteinle sonuçlanan bir stop kodonunun oluşmasına neden olur. *JAK3* eksikliği, X-SCID'a benzer şekilde, çoklu sitokin aracılı sinyal yollarının bozulması nedeniyle T-B+NK- SCID klinik tablosuyla sonuçlanır. *IL2RG*'nin aksine otozomal resesif kalıtılan *JAK3* eksikliği toplam SCID hastalarının yaklaşık %6'sını oluşturur ve hem erkekler hem de kadınlar eşit şekilde etkilenir (16,17). *JAK3* eksikliği olan hastalarda bu lokusu etkileyen birçok farklı patojenik varyant türü (delesyonlar, insersiyonlar, missense, nonsense ve splice-site varyantları) tanımlanmıştır.

T hücresi negatif, B hücresi pozitif, NK hücresi pozitif (T-B+NK+) SCID sendromları, *IL7Rα* eksikliği, *CD45* eksikliği, *CD3* eksikliği, *Coronin 1A* eksikliği ve *LAT* eksikliğini içermektedir.

IL7RA geni, T hücre gelişimi için gerekli olan sitokin sinyalizasyonunda önemlidir. *IL7RA*, kromozom 5p13 üzerinde kodlanan 8 ekzondan oluşan bir genidir. Kodlanan protein normal T hücre gelişiminde, çoğalmasında ve hayatta kalmasında gereklidir. Eksikliğinde T-B+NK+ SCID'a yol açmakta ve toplam SCID hastalarının %10'unu oluşturur. Vakaların çoğu, missense, nonsense, frameshift ve splicing mutasyonlarının neden olduğu fonksiyonel *IL-7R* üretimini engelleyen mutasyonlarla ilişkilidir. Mutasyonların büyük bir kısmı ekzon 2'de görülmekte daha sonrasında ekzon 4 ve 5'te bulunmaktadır. Hipomorfik *IL-7R* mutasyonlarında Omenn sendromu da bildirilmiştir. Günümüzde HKHN ve gen replasman tedavileri ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır (17,18).

CORO1A geni, 12 ekzonluk 16p11.2 kromozomunda kodlanan bir gendir. Aktin düzenleyici rol oynayan bu gen, T lenfositlerinin gelişimi ve timustan çıkışı için gereklidir. Otozomal resesif kalıtmımlı bu hastalıkta T-B+NK+ SCID fenotipine ek olarak göğüs grafisinde normal büyüklükte bir timus görülür (17).

2.2.1.1.2 T-B- SCID

T hücresi negatif, B hücresi negatif, NK hücresi negatif (T-B-NK-) SCID sendromları, Adenozin Deaminaz (ADA) eksikliği, Retiküler Disgenezi ve Aktive Rac2 defektini içermektedir.

ADA geni, 32 kb büyüklüğünde 20q13.12 kromozomunda lokalize 12 ekzona sahip bir gendir. Kodlanan enzim, pürin metabolizmasında görevli önemli bir enzimdir ve eksikliği durumunda toksik metabolitlerin birikmesi nedeniyle lenfosit apoptozuna yol açıp T lenfositlerin yokluğuna neden olur (19). Tanımlanmış spesifik ilk moleküler defekt olan *ADA* genindeki mutasyonlar, otozomal resesif geçişli T-B-NK- SCID fenotipiyle ilişkili olup bu hastalık hem en yaygın formlarından biri (%10-15), hem de SCID'ın en ağır formudur.

Hastalığın erken başlangıçlı ve “gecikmiş” veya “geç başlangıçlı” olacak şekilde 2 ayrı tipi vardır. Erken başlangıçlı tip, hastaların %90'ında yaşamın ilk aylarında şiddetli enfeksiyonlarla gelir ve ciddi lenfopeni karakterizedir. Bunun yanında enzimin vücuttaki her yerde bulunmasından kaynaklı nörogelişimsel gerilik, sensörinöral sağırılık ve iskelet anormallikleri gibi immünolojik olmayan semptomlar da gözlenir (20,21). Geç bebeklik veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkan “gecikmiş” veya “geç başlangıçlı” tipte (%10-15), nispeten daha hafif enfeksiyonlar ve daha aşamalı bir immünolojik bozulma görülmektedir.

ADA eksikliği fenotipinin geniş spektrumu büyük ölçüde genetik mutasyonlardaki değişkenlik ve rezidüel ADA enzim aktivitesi miktarı ile ilgilidir (21). ADA eksikliği olan SCID'ın erken teşhisi ve tedaviye başlanması, aksi takdirde ölümcül olabilecek bu hastalıkta çok önemlidir. Mevcut tedavi seçenekleri arasında enzim replasman tedavisi, HKHN ve otolog gen terapisi bulunmaktadır (22,23).

T hücresi negatif, B hücresi negatif, NK hücresi pozitif (T-B-NK+) SCID sendromları arasında rekombinasyonu aktive eden gen 1 ve 2 (*RAG1* ve *RAG2*) eksikliği, DNA çapraz bağ onarım proteini 1C (*DCLRE1C*, Artemis geni) eksikliği, protein kinaz, DNA ile aktive olan, katalitik alt birim (*PRKDC*), nonhomolog end-joining faktörü 1 (*NHEJ1*, Cernunnos veya XRCC4 benzeri faktör olarak da adlandırılır) eksikliği ve DNA ligaz IV (*LIG4*) bulunur.

RAG1 ve *RAG2* genleri, DNA rekombinasyon sürecine aracılık eden ve sırasıyla B hücresi ve T hücresi gelişimi sırasında immünoglobulin ve TCR genlerinin yeniden düzenlenmesi sırasında DNA'da çift sarmallı kırılmalar meydana getirerek antijen reseptör çeşitliliği ve özgüllüğü için V(D)J rekombinasyonunu başlatır. Bu rekombinasyonun yokluğunda, T lenfositler apoptoza gider (24). Adaptif immünitede önemli rol oynayan bu 2 gen, 11p13 kromozomu üzerinde yan yana lokalizedir. Her ikisi de 2 ekzondan oluşmakta ancak sadece 1 ekzonları protein kodlamaktadır (25).

RAG1/RAG2'nin null mutasyonları, yaşamı tehdit eden erken başlangıçlı şiddetli enfeksiyonlara yatkınlık ile otozomal resesif geçişli T-B-NK+ SCID fenotipine neden olurken, hipomorfik varyantları daha hafif bir klinik olan aktive olmuş oligoklonal T hücrelerinde genişleme, ishal, generalize eritrodermi, yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali, hipereozinofili, ciddi hipogamaglobulinemi fakat yüksek IgE seviyeleri ile karakterize Omenn sendromuna yol açar (24). Ayrıca, bu mutasyonlar, dünya genelinde SCID ve Omenn sendromunun yanı sıra çeşitli klinik fenotiplerle ilişkilendirilmiştir (Otoimmünite, Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), IgA eksikliği, Granülomlarla giden Kombine immün yetmezlik vb.) (26).

ABD'de SCID vakalarının %20'sinden RAG mutasyonları sorumludur ve özellikle atipik SCID ve Omenn sendromunun önemli bir nedeni olduğu tespit edilmiştir (25). Akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkelerde çok daha fazla RAG mutasyonlu vaka bildirilmiştir (15). Toplam 150 adet *RAG1* mutasyonu tanımlanmış olup bunların büyük çoğunluğu missense olup sırasıyla frameshift ve nonsense mutasyonlar gelmektedir. Mutasyonların çoğu *RAG1*'in çekirdek alanında görülmüş olup, bu alan rekombinaz aktivitesini oluşturan bölgedir. *RAG2*'de de benzer bir durum görülmektedir. Toplam 57 mutasyonu bulunan *RAG2*'de en sık görülen mutasyon tipi missense olup, mutasyonların sıklıkla görüldüğü bölge çekirdek alanını oluşturan kısımdır (25).

Tipik ve atipik SCID hastalarında ve Omenn sendromunda şu anda mevcut tedavi stratejileri arasında küratif tek seçenek allojenik HKHN'dir. Gen terapilerinin geliştirilmesi üzerinde çalışmalar devam etmektedir (24).

DCLRE1C, endonükleaz aktivitesine sahip tek sarmallı bir nükleaz olan Artemis'i kodlar. Bu protein V(D)J rekombinasyonunun ve homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) yolunun önemli bir bileşenidir. Antijen çeşitliliğinin yanı sıra T ve B lenfositlerinin erken gelişimi için çok önemli olan V(D)J rekombinasyonu üç parçadan oluşur: *RAG1/RAG2*'nin

aracılık ettiği ilk kısım, DNA çift iplik kırılması ve DNA saç tokalarının ortaya çıkmasıyla sonlanır. NHEJ yolunun çift iplikçik kırılması onarımına yol açtığı ara faz sırasında Artemis, nükleaz aktivitesiyle, hasarlı veya bağlanamayan uç grupları keserek saç tokası döngülerinin açılmasında önemli olduğu düşünölmektedir (27).

DCLRE1C geni, 10p13 kromozomunda lokalize 14 ekzona sahip bir gendir (28). Biallelik patojenik varyantlar T hücrelerinin olgunlaşmasında erken duraklamaya ve erken pre-B hücre aşamasında B hücresi farklılaşmasına neden olarak T-B-NK+ SCID ile sonuçlanır. Bu eksiklik ilk olarak Athabaskan ailesi dillerinden birini (örneğin Apache, Navajo) konuşan Amerikan yerlilerinde artan sıklıkta bulunmuştur (29). Bu yüzden Athabaskan SCID olarak da bilinir. Bu SCID formunda RAG mutasyonlarından farklı olarak iyonize radyasyona ve kemoterapötik ilaçlara karşı hassasiyet görülür (27). Bu nadir formda, diğeri SCID türlerine kıyasla HKHN tedavisinde daha düşük başarı oranları görülür (30). *DCLRE1C*'nin hipomorfik varyantları, atipik SCID, Omenn sendromu, Hiper IgM sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi klinik fenotiplerle ilişkili olduğu saptanmıştır (31).

PRKDC geni, DNA-PKcs'yı kodlayarak T ve B lenfositlerin reseptör gelişiminde V(D)J rekombinasyonu ve NHEJ için kritik olan enzimatik reaksiyonları oluşturmak için hem otofosforilasyon hem de kompleks oluşturma yoluyla Artemis'i düzenleyici bir role sahiptir. 8q11.21 kromozomunda bulunan *PRKDC*, kodlayıcı 86 ekzona sahiptir. *PRKDC*'deki otozomal resesif patojenik varyantlar, T ve B hücrelerinin gelişimini bozarak radyosensitif T-B-NK+ SCID'a yol açar (32).

DNA ligaz IV, T ve B hücre reseptörü gelişiminde V(D)J rekombinasyonu için gerekli olan homolog olmayan uç birleştirme için kritik olan DNA'daki çift iplikçik kırılmalarının yeniden birleştirilmesinde rol oynar. *LIG4*'ü kodlayan gen 13q33.3 kromozomu üzerinde bulunur ve genin 3 ekzonu vardır. *LIG4*'teki otozomal resesif patojenik varyantlar, T ve B hücrelerinin gelişmemesine yol açar. *LIG4* sendromlu hastalarda mikrosefali, gelişimsel gecikme, yüz dismorfizmi, malignitelere karşı artmış duyarlılık, radyasyona karşı hassasiyet ve SCID/Omenn sendromundan, bozulmuş sınıf-anahtar rekombinasyonu ile hipogamaglobulinemiye, T ve B hücre immünitesinde orta veya hatta daha hafif kusurlara kadar değişen değişken bir immün yetmezlik derecesi görülür (33).

NHEJ1, T ve B hücre reseptörü gelişiminde V(D)J rekombinasyonu için gerekli olan homolog olmayan uç birleştirmenin uç köprüleme ve ligasyon adımlarında yer alır. Proteinini kodlayan gen, 8 ekzondan oluşur ve 2q35 üzerinde lokalizedir. Bu gendeki varyasyonlar,

gelişimsel gecikme ve mikrosefali ile ilişkili derin T ve B hücre lenfopenisinin olduğu T-B-NK+ radyasyona duyarlı SCID fenotipine yol açar (34).

2.2.1.2 Kombine İmmün Yetmezlikler

Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II eksikliği (bare lenfosit sendromu), MHC sınıf II proteinlerinin düzenleyici genlerindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçişli nadir bir primer immün yetmezliktir. Bu hastalık, HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP moleküllerinin antijen sunucu hücrelerde yeterli düzeyde eksprese edilememesi sonucu oluşur. Bu durum, CD4+ T hücrelerinin gelişimini ve fonksiyonunu olumsuz etkiler ve T hücrelerine bağımlı antikor üretiminde eksikliğe yol açar. MHC sınıf II eksikliği olan çocuklar genellikle SCID'a benzer bir klinik fenotiple ortaya çıkar ve ciddi CD4+ T lenfopenisi, hipogamaglobulinemi ve antijen spesifik antikor yanıtlarının yokluğu ile karakterize edilir. Sonuç olarak, hastalar, viral, bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlara karşı artan bir hassasiyet gösterir (35).

Bu zamana kadar hastalığa yol açan 4 farklı gen tanımlanmıştır. Bunlar *RFXANK*, *CIITA*, *RFX5*, *RFXAP* genleridir. Moleküler defekti tanımlanan vakalarda 19p12 kromozomunda bulunan *RFXANK* genindeki mutasyonlar daha sık görülmektedir. Bu gen Kuzey Afrika kökenlilerde yaygındır (35). Bu genlerdeki mutasyonlarla oluşan bu ciddi klinik fenotipin küratif tek tedavisi HKHN'dir (35).

CD8 düşüklüğü yapan hastalıklar içinde MHC-I eksikliği (*TAP1*, *TAP2*, *TAPBP*, *B2M*), *ZAP70* eksikliği (*ZAP70*) ve CD8 eksikliği (*CD8A*) bulunur (1). MHC'ler normalde lenfositlerin yüzeyinde bulunan ve self ve yabancı antijenleri T hücrelerine sunan moleküllerdir. MHC sınıf I eksikliği, düşük CD8 sayılarının yanı sıra kusurlu peptit taşınması veya yüzey sunumu nedeniyle lenfositler üzerinde MHC I ekspresyonunun olmamasıyla (çıplak lenfosit) giden otozomal resesif kalıtılan son derece nadir bir primer immün yetmezlik sendromudur. Antijen işleme sürecinde önemli rol oynayan ve MHC sınıf I proteinlerinin hücre yüzeyine taşınmasını sağlayan protein komplekslerinin oluşumunda görevli *TAP1*, *TAP2*, *TAPBP* ve *B2M* genlerindeki mutasyonlar kliniğe sebep olur. İlk üç genin mutasyonları piyoderma gangrenozum ve vaskülitte neden olmaktadır. *B2M* mutasyonları ise tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve ciltte granülom oluşumu ile kendini göstermektedir (36). Tedavi açısından bakıldığında son yayınlarda kemik iliği transplantasyonunun başarılı olduğuna dair veriler açıklanmıştır (37).

ZAP-70, T hücre reseptörü sinyalizasyonunda önemli bir rol oynayan ve CD8+ T hücrelerinin farklılaşması ve işlevi için kritik öneme sahip bir proteindir. *ZAP-70* eksikliği, otozomal resesif kalıtım modeline sahip nadir bir kombine immün yetmezlik formudur. Kromozom 2q12 üzerinde lokalize olan bu genin, 14 ekzonu vardır. Yapılan bir incelemede, *ZAP-70* eksikliği olan hastaların çoğunluğunda düşük CD8+ T hücre sayıları (%97,9) ve zayıf antikor üretimi (%57) gibi belirgin immünolojik anormallikler saptanmış. Ayrıca, hastaların %81,8'inde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve %57,9'unda cilt tutulumları görülmüştür. HKHN, bu hastalık için ana tedavi yöntemi olarak uygulanmış olup, hastaların yaklaşık %51'inde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (38).

Kombine immün yetmezliklere neden olan genetik defektlerin genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.2, Tablo 2.3 ve Tablo 2.4'te sunulmuştur (2).

Tablo 2.2. T-B+ Şiddetli Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)

Hastalık	Gen	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
γc eksikliği (ortak gamma zincir SCID, CD132 eksikliği)	<i>IL2RG</i>	XL	Çok düşük	Normalden yüksek	Düşük	Düşük NK
JAK3 eksikliği	<i>JAK3</i>	OR	Çok düşük	Normalden yüksek	Düşük	Düşük NK
IL7Rα eksikliği	<i>IL7R</i>	OR	Çok düşük	Normalden yüksek	Düşük	Normal NK
CD45 eksikliği	<i>PTPRC</i>	OR	Çok düşük	Normal	Düşük	Normal γδ T hücreleri
CD3δ eksikliği	<i>CD3D</i>	OR	Çok düşük	Normal	Düşük	Normal NK, γδ T hücreleri yok
CD3ε eksikliği	<i>CD3E</i>	OR	Çok düşük	Normal	Düşük	Normal NK, γδ T hücreleri yok
CD3ζ eksikliği	<i>CD3Z</i>	OR	Çok düşük	Normal	Düşük	Normal NK, γδ T hücreleri yok
Koronin-1A eksikliği	<i>CORO1A</i>	OR	Çok düşük	Normal	Düşük	Tespit edilebilir timus
LAT eksikliği	<i>LAT</i>	OR	Normal ile düşük arası	Normal ile düşük arası	Yüksek	Tipik SCID veya kombine immün yetmezlik, adenopati, splenomegali, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite ile birlikte
SLP76 eksikliği	<i>LCP2</i>	OR	Azalmış	Normal	Yüksek IgM, düşük IgA	Erken başlangıçlı deri apseleri, döküntü, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite

, XL= X'e bağlı; Ig= İmmünglobulin;

Tablo 2.3. T-B- SCID

Hastalık	Gen	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
RAG eksikliği	<i>RAG1</i> <i>RAG2</i>	OR OR	Çok düşük	Çok düşük	Azalmış	Normal NK hücre sayısı, ancak muhtemelen aktif NK hücreleri nedeniyle artmış greft rejeksiyonu riski
DCLRE1C (Artemis) eksikliği	<i>DCLRE1C</i>	OR	Çok düşük	Çok düşük	Azalmış	Normal NK hücre sayısı, ancak muhtemelen aktif NK hücreleri nedeniyle artmış greft rejeksiyonu riski, radyasyon duyarlılığı
DNA PKcs eksikliği	<i>PRKDC</i>	OR	Çok düşük	Çok düşük	Değişken	Normal NK, radyasyon duyarlılığı, mikrosefali
Cernunnos/XLF eksikliği	<i>NHE11</i>	OR	Çok düşük	Çok düşük	Azalmış	Normal NK, radyasyon duyarlılığı, mikrosefali
DNA ligaz IV eksikliği	<i>LIG4</i>	OR	Çok düşük	Çok düşük	Azalmış	Normal NK, radyasyon duyarlılığı, mikrosefali
Adenozin deaminaz eksikliği	<i>ADA</i>	OR	Çok düşük	Düşük, azalan	Düşük, azalan	Düşük NK, kemik defektleri, pulmoner alveolar proteinozis, bilişsel bozukluklar olabilir
AK2 defekti	<i>AK2</i>	OR	Çok düşük	Çok düşük	Çok düşük	Nötropeni ile retiküler disgenез; sağrlık
Aktive RAC2 defekti	<i>RAC2</i>	OD GOF	Çok düşük	Çok düşük	Düşük, zayıf spesifik antikor yanıtları	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon; nötropeni

Tablo 2.4.Kombine İmmün Yetmezlikler

Hastalık	Gen	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
CD40 ligand (CD154) eksikliği	<i>CD40LG</i>	XL	Normalden düşük	sIgM ⁺ IgD ⁻ naif B hücreleri mevcut; IgG ⁺ , IgA ⁺ , IgE ⁺ hafıza B hücreleri yok	IgM normal veya yüksek, diğer Ig izotipleri düşük	Ağır ve fırsatçı enfeksiyonlar, idiyopatik trombositopeni; hepatit ve kolanjit, Cryptosporidium enfeksiyonları, kolanjiyokarsinom; otoimmün sitopeniler; periferik nöroektodermal tümörler
CD40 eksikliği	<i>CD40</i>	AR	Normal			Nötropeni, fırsatçı enfeksiyonlar, gastrointestinal ve safra yolları ve karaciğer hastalığı, Cryptosporidium enfeksiyonları
ICOS eksikliği	<i>ICOS</i>	OR	Normal	Normal	Düşük	Tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, gastroenteritler, granülomlar
ICOSL eksikliği	<i>ICOSLG</i>	OR	Düşük	Düşük	Düşük	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, nötropeni
CD3γ eksikliği	<i>CD3G</i>	OR	Normal sayı, fakat düşük TCR ekspresyonu	Normal	Normal	Değişken şiddette immün yetmezlik ve otoimmünite
CD8 eksikliği (ZAP-70 eksikliği)	<i>CD8A</i> <i>ZAP70</i>	OR OR	CD8 yok, CD4 normal Düşük CD8 sayısı, normal CD4 sayısı ancak zayıf fonksiyon	Normal Normal	Normal Normal	Tekrarlayan enfeksiyonlar, asemptomatik olabilir İmmün disfonksiyon ve otoimmünite olabilir
ZAP-70 kombine hipomorfik ve aktive edici mutasyonlar	<i>ZAP70</i>	OR (LOF/GOF)	CD8 azalması, normal veya azalmış CD4	Normal veya azalmış	Normal IgA, düşük IgM, düşük/normal IgG; aşılara koruyucu antikor yanıtları	Ağır otoimmünite (büllöz pemfigoid, inflamatuvar kolit)
MHC smf I eksikliği	<i>TAP1</i>	OR				Vaskülit, piyoderma gangrenozum
	<i>TAP2</i>	OR				
	<i>TAPBP</i>	OR	Düşük CD8, normal CD4, lenfositlerde MHC I eksik	Normal	Normal	Sinopulmoner enfeksiyonlar, kutanöz granülomlar. B2m ilişkili MHC-I, CD1a, CD1b ve CD1c proteinlerin yokluğu
	<i>B2M</i>	OR				
MHC smf II eksikliği grup A, B, C, D	<i>CIITA</i>	OR				
	<i>RFXANK</i>	OR				
	<i>RFX5</i>	OR	Düşük CD4 ⁺ T hücreleri, lenfositlerde MHC II ekspresyonu azalmış	Normal	Normalden düşüğe	Gelişme geriliği, solunum ve gastrointestinal enfeksiyonlar, karaciğer/safra yolu hastalığı
	<i>RFXAP</i>	OR				
IKAROS eksikliği	<i>IKZF1</i>	OD DN	Hafıza T hücresi yok	Hafıza B hücresi yok	Düşük Ig	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, erken başlangıçlı KİY pnömositi
DOCK8 eksikliği	<i>DOCK8</i>	OR	T hücre lenfopenisi, naif CD8 ⁺ T hücrelerinin azlığı, bitkin CD8 ⁺ T _{em} hücrelerinin artışı, MAIT, NKT hücrelerinin azlığı, artmış γδ T hücreleri; zayıf proliferasyon, fonksiyonu zayıf Treg hücreleri	Artan total B hücreleri, azalmış bellek B hücreleri, zayıf periferik B hücre toleransı	Düşük IgM, normal/yüksek IgG ve IgA, çok yüksek IgE, zayıf antikor yanıtları	Düşük fonksiyonlu NK hücreleri. Eozinofili, tekrarlayan enfeksiyonlar, kutanöz viral, mantar ve stafülokok enfeksiyonları, şiddetli atopi/alerjik hastalık, kanser diatezi

DOCK2 eksikliği	<i>DOCK2</i>	OR	Düşük	Normal	IgG normalden düşüğe, zayıf antikor yanıtları	Erken invaziv herpes viral, bakteriyel enfeksiyonlar, normal NK hücre sayısı ancak işlev bozukluğu. Hematopoetik olan/olmayan hücrelerde zayıf interferon yanıtları
Polimeraz eksikliği	<i>POLD1</i>	OR	Düşük CD4 T hücreleri	Düşük B hücreleri ancak normal matürasyon	Düşük IgG	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları, sigiller ve molluscum, kısa boy, entelektüel gerilik
	<i>POLD2</i>					
RHOH eksikliği	<i>RHOH</i>	OR	Normal, birkaç naif T hücre, sınırlı repertuar, CD3'e zayıf proliferasyon	Normal	Normal	HPV enfeksiyonu, akciğer granülomları, molluscum contagiosum, lenfoma
STK4 eksikliği	<i>STK4</i>	OR	CD4 lenfopenisi, naif T hücrelerinin azlığı, artan TEM ve TEMRA hücreleri, zayıf proliferasyon	Azalmış bellek B hücreleri	Azalmış IgM, artmış IgG, IgA, IgE, bozulmuş antikor yanıtları	Aralıklı nötropeni, bakteriyel, viral (HPV, EBV, molluscum), kandida enfeksiyonları, lenfoproliferasyon, otoimmün sitopeniler, lenfoma, konjenital kalp hastalığı
TCRα eksikliği	<i>TRAC</i>	OR	TCRαβ eksikliği dışında az sayıda CD3-dim TCRαβ+ popülasyonu; çoğu T hücresi γδ; zayıf proliferasyon	Normal	Normal	Tekrarlayan viral, bakteriyel, mantar enfeksiyonları, immün disregülasyon ve otoimmünite, ishal
LCK eksikliği	<i>LCK</i>	OR	Düşük CD4+, düşük Treg, sınırlı T hücre repertuarı, zayıf TCR sinyali	Normal	Normal IgG ve IgA, yüksek IgM	Tekrarlayan enfeksiyonlar, immün disregülasyon, otoimmünite
ITK eksikliği	<i>ITK</i>	OR	Progresif CD4 T hücre lenfopenisi T hücre aktivasyonu azalmış	Normal	Normalden düşüğe serum Ig	EBV ilişkili B hücre lenfoproliferasyonu, lenfoma, immün disregülasyon
MALT1 eksikliği	<i>MALT1</i>	OR	Normal sayılar, zayıf proliferasyon	Normal	Normal seviyeler, zayıf spesifik antikor yanıtı	Bakteriyel, mantar ve viral enfeksiyonlar
CARD11 eksikliği	<i>CARD11</i>	OR LOF	Normal sayılar, çoğunlukla naif T hücreleri, zayıf proliferasyon	Normal, transisyonel B hücreleri baskın	Yok/düşük	Pneumocystis jirovecii pnömonisi, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar
BCL10 eksikliği	<i>BCL10</i>	OR	Normal sayı, az sayıda bellek T ve Treg hücreleri, zayıf antijen ve anti-CD3 proliferasyonu	Normal sayı, azalmış bellek ve B hücreleri	Normal sayı, azalmış bellek ve sınıf değişmiş B hücreleri	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kandidiyazis, gastroenterit
IL-21 eksikliği	<i>IL21</i>	OR	Normal sayı, normal/düşük fonksiyon	Düşük, azalmış bellek ve sınıf değişmiş B hücreleri	Hipogamaglobulinemi, zayıf spesifik antikor yanıtları; artmış IgE	Ciddi erken başlangıçlı kolit, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
IL-21R eksikliği	<i>IL21R</i>	OR	Normal sayı, düşük sitokin üretimi, zayıf antijen proliferasyonu	Normal, azalmış bellek ve sınıf değişmiş B hücreleri		Tekrarlayan enfeksiyonlar, Pneumocystis jirovecii, Cryptosporidium enfeksiyonları, karaciğer hastalığı
OX40 eksikliği	<i>TNFRSF4</i>	OR	Normal sayıda, düşük antijen spesifik bellek CD4+	Normal sayıda, düşük bellek B hücreleri	Normal	HHV8'e karşı zayıf immünite, Kaposi sarkomu
IKBKB eksikliği	<i>IKBKB</i>	OR	Normal sayı, Treg ve γδ T hücreleri yok, bozulmuş TCR aktivasyonu	Normal sayı, zayıf fonksiyon	Düşük	Tekrarlayan bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar
NIK eksikliği	<i>MAP3K14</i>	OR	Normal sayı, zayıf antijen proliferasyonu	Düşük, düşük sınıf değişmiş bellek B hücreleri	Düşük Ig'ler	Düşük NK hücre sayısı ve fonksiyonu, tekrarlayan bakteriyel, viral ve Cryptosporidium enfeksiyonları

RelB eksikliği	RELB	OR	Normal sayı, zayıf çeşitlilik, zayıf mitojen proliferasyonu, antijene yanıt yok	B hücre sayısında belirgin artış	Normal Ig seviyeleri, ancak zayıf spesifik antikor yanıtları	Tekrarlayan enfeksiyonlar
RelA haploetersizliği	RELA	OD	Normal/artmış	Normal	Normal	Kronik mukokutanöz ülserasyon, zayıf NFkB aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin üretiminde azalma
Moesin eksikliği	MSN	XL	Normal sayı, zayıf migrasyon ve proliferasyon	Düşük sayı	Zaman içinde düşük Ig	Tekrarlayan bakteriyel, varisella enfeksiyonları, nöropeni
TFRC eksikliği	TFRC	OR	Normal sayı, zayıf proliferasyon	Normal sayı, düşük bellek B hücreleri	Düşük	Tekrarlayan enfeksiyonlar, nöropeni, trombositopeni
c-Rel eksikliği	REL	OR	Normal, azalmış bellek CD4, zayıf proliferasyon	Düşük, çoğunlukla naif; az sayıda bellek B hücreleri, bozulmuş proliferasyon	Düşük, zayıf spesifik antikor yanıtları	Tekrarlayan enfeksiyonlar (bakteri, mikobakteri, salmonella ve fırsatçı organizmalar). Zayıf doğuştan gelen bağışıklık
FCHO1 eksikliği	FCHO1	OR	Düşük, zayıf proliferasyon	Normal sayıda	Normal	Tekrarlayan enfeksiyonlar (viral, mikobakteri, bakteri ve mantar), lenfoproliferasyon, gelişme geriliği, artmış T hücre ölümlü, klatrin aracılı endositoz bozuklukları
PAX1 eksikliği	PAX1	OR	Şiddetli T hücre lenfopenisi, düşük TREC'ler	Normal sayıda	Normal	Omenn benzeri sendrom (eritroderma, lenfositoz, eozinofili, şiddetli/tekrarlayan enfeksiyonlar), timus yok, HKHN ile düzelmeyen T hücre eksikliği. Otofasioservikal sendrom tip 2, kulak anormallikleri
ITPKB eksikliği	ITPKB	OR	Çok az T hücreleri	Normal	Normal IgM, A; düşük IgG	Gelişme geriliği, tekrarlayan bakteriyel/mantar enfeksiyonları, pan-lökopeni, anemi, trombositopeni
SASH3 eksikliği	SASH3	XL	T/NK hücre lenfopenisi	B hücre lenfopenisi	Düşük, zayıf spesifik antikor yanıtları	Tekrarlayan sinoplumoner, kutanöz ve mukozal enfeksiyonlar, refrakter otoimmün sitopeni, nöropeni
MAN2B2 eksikliği	MAN2B2	OR	Düşük T hücreleri	Düşük B hücreleri	Normal/düşük	Tekrarlayan enfeksiyonlar, vaskülit, artırit, gelişme geriliği, mikrosfali, nörogelişimsel gerilik; konjenital glikozilasyon bozukluğu
COPG1 eksikliği	COPG1	OR	T hücreleri lenfopenisi	Normal	Normal ancak aşılarla karşı zayıf yanıt	Tekrarlayan pnömöni, viral solunum yolu enfeksiyonları, kronik EBV, CMV viremi, gelişme geriliği, bronşiektazi
HELLIOS eksikliği	IKZF2	OD, OR	Artmış aktive T hücreleri	Normal sayıda; bellek azalmış	Azalmış	Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları/pnömoni, aft, mukozal ülserler, kronik lenfadenopati, SLE, ITP, OİHA (Evan's sendromu), EBV ilişkili HLH, lenfoma
IKKα eksikliği	CHUK	OR	Normal	Azalmış	Düşük	Tekrarlayan bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar, Sekonder lenfoid dokuların yokluğu; iskelet anormallikleri, gelişme geriliği

DN=Dominant Negatif; TCR= T hücre reseptörü; TRECs=T hücre reseptör eksizyon halkaları; HHV-8= Human Herpes Virus 8; MAIT= Mukoza ilişkili invariant T hücre; TEM= effector memory T cell

2.2.2 Sendromik Özelliklere Sahip Kombine İmmün Yetmezlikler

IUIS sınıflandırmasının ikinci grubu Sendromik Özelliklere sahip Kombine İmmün Yetmezliklerin olduğu gruptur. Bu grupta 9 alt tip vardır. Bunlar konjenital trombositopeniyle giden immün yetmezlikler, DNA tamir defektleri (Grup 1 hariç), Ek konjenital anomalili timüs defektleri, İmmüno-osseoz displaziler, Hiper IgE sendromları, B12 vitamini ve Folat metabolizma defektleri, Anhidrotik ektodermodisplazi ile giden immün yetmezlikler, Kalsiyum kanal defektleri ve Diğer defektler'dir (1,2).

2.2.2.1 Konjenital Trombositopeni ile giden İmmün Yetmezlikler

Wiskott-Aldrich sendromu, immün yetmezlik, mikrotrombositopeni ve egzema triadınının görüldüğü X'e bağlı kalıtılan nadir bir genetik hastalıktır. Bu sendrom, T hücreleri, B hücreleri ve diğer hematopoetik hücrelerin işlevlerini düzenleyen, hücre iskeletinin organizasyonunda ve immün sinaps oluşumunda önemli bir rol oynayan Wiskott-Aldrich sendrom proteinini (WASp) kodlayan *WAS* genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. *WAS* geni Xp11.2 kromozomu üzerinde bulunur ve 12 ekzon içerir (39).

WAS gen mutasyonlarına bağlı olarak, şiddetli bir WAS fenotipinden (klasik form), trombositopeni ve daha az şiddetli veya bazen X'e bağlı trombositopeni olarak adlandırılan enfeksiyonlar ve egzema ile karakterize daha hafif bir forma kadar değişen geniş bir klinik spektrum izler. Ayrıca fonksiyon kazancı ile giden belirli *WAS* varyantları ayrı bir fenotipik oluşum olan çok daha nadir X'e bağlı nötropeni (XLN) kliniğiyle ilişkilidir (39).

Mutasyon tiplerine göre bakıldığında, en sık missense mutasyonların görüldüğü bunu splice bölge mutasyonları, delesyonlar ve nonsense mutasyonların takip ettiği bildirilmiştir. En çok rastlanan missense mutasyonların sıklıkla ekzon 1-4 arasında olduğu belirtilmiştir. Missense mutasyonlar diğer bildirilen mutasyonlara göre daha hafif bir klinik ile ilişkilendirilmiştir (40). Bununla birlikte, WASp GBD domainindeki missense mutasyonlar (p.L270P, p.S272P, p.I294T) fonksiyon kazanımı sağlayarak XLN'ye yol açtıkları bildirilmiştir (41).

2.2.2.2 DNA Tamir Defektleri

Ataksi telenjiyektazi (AT) çocukluk döneminde başlayan ilerleyici serebellar ataksi, okülokütanöz telenjiyektazi, immün yetmezlik ve radyasyon toksisitesinin yanı sıra kansere yatkınlık ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. 11q22 kromozomu üzerindeki 66

ekzonlu *ATM* geninden kodlanan ATM proteini, DNA hasarına karşı hücrel yanıtların düzenlenmesinde kilit bir rol oynar ve özellikle DNA çift zincir kırıklarının onarımında kritik bir öneme sahiptir. ATM, DNA hasarının algılanması ve hücre döngüsü kontrol noktalarının düzenlenmesi gibi bir dizi hücrel süreçte görev almaktadır (42).

AT hastalarının çoğu, DNA onarım mekanizmalarının bozulması nedeniyle artan kanser riski ile karşı karşıyadır. Özellikle lenfoid tümörler ve meme kanseri bu hastalarda sık görülür. Bu nedenle hastaların düzenli olarak izlenmesi ve erken tanı konulması büyük önem taşır (43).

ATM genindeki mutasyonların spektrumu oldukça geniştir ve bu mutasyonlar, hastalığın klinik seyrini doğrudan etkileyen farklı protein aktivite seviyelerine neden olabilir. Klasik AT genellikle frameshifti indükleyen delesyonlar veya insersiyonlar ya da nonsense mutasyonlarla ilişkilidir ve bu tür mutasyonlar ATM protein aktivitesinde ciddi kayıplara yol açar (42).

2.2.2.3 Ek Konjenital Anomalili Timüs Defektleri

Di-George sendromu, 22. kromozomun q11.2 bölgesindeki bir delesyon nedeniyle birden fazla genin etkilenecek timik hipoplazi veya aplazi, immün yetmezlik, konjenital kalp defektleri ve fasiyal dismorfizm gibi bir dizi klinik belirtiyeye yol açan bir genetik bozukluktur. Timus bezi, T hücre olgunlaşması için gereklidir. Bu nedenle timik defektlerde immün sistemde kritik rol oynayan T hücrelerinin azalması veya yokluğu görülür. Bu da özellikle erken çocukluk döneminde hastaları enfeksiyonlara karşı hassas hale getirir (44).

Kromozom 22q11 bölgesi düşük kopya tekrarlarının sık olduğu bir bölgedir. Bu bölgeler, yanlış eşleşmeler ve allelik olmayan homolog rekombinasyon sonucu delesyon ve duplikasyon oluşturmaya yatkındırlar. Birden fazla genin etkilendiği bu klinikte özellikle bir genin hastalığın patogeneğinde kritik bir rol üstlendiği görülmüştür. *TBX1* geni, timüs, kalp ve paratiroid bezlerinin oluşturan faringeal kemerlerin gelişiminde görev almaktadır. Bu gendeki varyasyonlar bu yapıların gelişimini bozarak Di-George sendromunun fenotipik özelliklerine yol açar (45).

2.2.2.4 İmmüno-Osseoz Displaziler

İmmüno-Osseoz displaziler hem immün yetmezlik hem de iskelet anormalliklerinin görüldüğü nadir bir grup genetik bozukluktur. Önemli bir örneği, genomik stabilitenin korunmasında kritik rol oynayan *SMARCA1* genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir multisistemik hastalık olan Schimke immüno-osseoz displazidir. Bu gen, DNA

replikasyonu ve onarımında görev alan bir DNA helikazı kodlar ve işlev kaybı mutasyonları, orantısız boy kısalığı, steroide dirençli nefrotik sendrom ve T hücre eksikliğinin olduğu ciddi bir immün yetmezlik tablosuna neden olmaktadır (46,47).

RMRP geni, mitokondriyal RNA işleme endoribonükleazın (RNaz MRP) RNA komponentini kodlayan non-koding bir RNA genidir. Mitokondriyal RNA işleme ve rRNA üretiminde rol oynar. Bu gendeki mutasyonlar, kısa boy, seyrek saç, iskelet anormallikleri ve kombine immün yetmezlik ile karakterize nadir bir bozukluk olan kırıkdağ saç hipoplazisine yol açar. *RMRP* geni, bir genetik hastalığa neden olduğu tespit edilen ilk non-coding RNA genidir (48).

2.2.2.5 Hiper IgE Sendromları

Hiper-IgE sendromu (HİES) ilk olarak 1966 yılında Davis ve Wedgwood tarafından, tekrarlayan soğuk stafilokok apseleri, sinopulmoner enfeksiyonları ve yenidoğan başlangıçlı şiddetli egzeması olan iki kız çocuğunda tanımlanmıştır (49). Bu yayın yayınlandığı zamanlarda IgE tanımı yapılmamış ve bu hastalıktaki yüksek serum IgE seviyelerine dair herhangi bir durum bilinmemektedir. Daha sonrasında tekrarlayan apselerin ve kronik egzemanın yüksek IgE seviyeleriyle ilişkili olduğu fark edilmiştir. 2004 yılında, akraba evliliği yapmış ailelerde *DOCK8* genindeki işlev kaybı mutasyonlarının, HİES'in otozomal resesif formuna neden olduğu bildirilmiştir. Aradan geçen birkaç yıl sonrasında, *STAT3* genindeki dominant-negatif mutasyonların, klasik HİES'in başlıca moleküler etyolojisi olduğu tanımlanmıştır. Ancak son yıllarda, HİES'in atopik dermatit, yüksek serum IgE seviyeleri ve artmış enfeksiyona yatkınlık gibi üç belirtiyi gösteren tüm bozuklukları içerebileceği öne sürülmüştür (50).

Otozomal dominant HİES'li hastaların çoğunluğunda görülen *STAT3* geni 17q21 kromozomunda lokalizedir ve 24 kodlayıcı ekzona sahiptir. Gen ekspresyonunda sitokin kaynaklı değişikliklere aracılık etmede kritik rol oynayan bir transkripsiyon faktörünü kodlar. *STAT3*'e bağlı HİES hastalarının çoğunda, ağırlıklı olarak deri ve akciğerleri tutan tekrarlayan stafilokok enfeksiyonları bebeklik döneminde başlar. Mukokutanöz kandidiyazis ve pulmoner aspergilloz gibi fungal enfeksiyonlar da sık görülür. Genellikle yenidoğan döneminde başlayan egzema, yaygın atopik dermatitin başlangıcından daha erken oluşur. Bununla birlikte, karakteristik yüz görünümü, pnömosel oluşumu, eklem hiperekstansiyonu, kemik kırıkları, osteoporoz, skolyoz ve süt dişlerinin gecikmiş kaybı gibi immünolojik olmayan belirtilerle de

kendini gösterebilir. Ayrıca lenfoma gibi malignitelere yatkınlık durumu da bulunmaktadır. IgE seviyeleri sıklıkla serumda 2000 IU/μl'den daha yüksek seyrederek. Ancak daha hafif ve normal IgE seviyesi olan vakalar da tanımlanmıştır. Eozinofili, hastaların %90'ında mevcut olup, çoğunlukla 700/μl'den yüksektir (50,51).

Bildirilen yaygın varyantlar, *STAT3*'ün Src homoloji 2 (SH2), DNA bağlanma alanı (DBD) ve transaktivasyon bölgelerindeki dominant-negatif missense varyantlar ve in-frame delesyonlardır. Aynı zamanda *STAT3*, aynı bölgelerdeki GOF mutasyonlarının sebep olduğu erken başlangıçlı multisistemik otoimmün hastalık ile de ilişkilidir (51). *ZNF341*'deki biallelik mutasyonlar, proteinin *STAT3* transkripsiyonunu pozitif olarak düzenlemedeki rolü nedeniyle büyük ölçüde *STAT3-HIES* fenokopisidir (50,51) .

2.2.2.6 Vitamin B12 ve Folat Metabolizma Defektleri

B12 vitamini (kobalamin) ve folat (B9 vitamini), DNA sentezi ve hücre metabolizmasında gereklidirler. Bu vitaminlerin metabolizmasındaki veya emilimindeki kusurlar, megaloblastik anemi gibi hematolojik anormallikler ortaya çıkarır. İmmün yetmezlik tablosu daha ikinci planda gibidir. Metilen tetrahidrofolat dehidropgenaz 1 eksikliği, diğer durumlara göre daha ağır bir tabloyla gelebilir (52).

2.2.2.7 Anhidrotik Ektodermal Displazi ile giden İmmün Yetmezlikler

Anhidrotik ektodermal displazilerle giden immün yetmezlikler, NF-κB sinyal yolağındaki bozukluklar sonucunda oluşan nadir bir genetik hastalıktır. NF-κB, inflamasyon ve lenfosit gelişimini düzenlediği için immün sistem için gereklidir. Ayrıca cilt, saç, diş ve ter bezleri dahil olmak üzere ektodermal dokuların oluşumunda görev alır. Bu yolda rol oynayan *NEMO* genindeki (IKBKG olarak da bilinir) mutasyonlara sahip olan bireylerde, hipohidrozis-anhidrozis, seyrek saç, konik dişler ve kuru cilt gibi ektodermal anomalilerin yanında çeşitli patojenlerin sebep olduğu enfeksiyonlar, IgM seviyelerininin yüksek olduğu ancak diğer immünglobulinlerin düşük olduğu hiper IgM sendromu fenotipi ve aşılara karşı antikor üretiminde zayıflık görülebilir. X'e bağlı kalıtım modeli gösterdiği için erkekleri daha ciddi şekilde etkilerken, kadınlar hiçbir belirti göstermeden taşıyıcı olabilirler (53).

2.2.2.8 Kalsiyum Kanal Defektleri

Kalsiyum salınımlı aktif kalsiyum kanalı, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunda ve işlevinde çok önemli bir rol oynar. Bu yolda yer alan kalsiyum kanal geni *ORAI1* ve aktivatörü *STIM1*'dir. Bu genlerden herhangi birindeki mutasyonlar, kalsiyum kanallarında eksikliğe yol açarak bozulmuş T hücresi aktivasyonu ile karakterize olan ciddi kombine immün yetmezliğe neden olur (54).

2.2.2.9 Diğer Defektler

Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) eksikliği, nadir görülen, otozomal resesif geçişli, immün olmayan özelliklerin de eşlik ettiği bir primer immün yetmezliktir. Malignite ve nörolojik bozukluk ile birlikte ilerleyici T hücre immün yetmezliği ve humoral immünitenin değişken anormallikleri ile karakterizedir. Otoimmünite, özellikle otoimmün hemolitik anemi de sıklıkla mevcuttur (55).

Hastalık, 14q13 kromozomunda bulunan *PNP* genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanır. PNP enzimi, pürin kurtarma yolunda yer alan ve ADA gibi her yerde bulunan bir enzimdir. İnozin elde etmek için adenozini deamine eder ve daha sonra hipoksantine dönüştürülür. PNP ayrıca guanozini de guanine dönüştürür. Eksiklik sonrası oluşan toksik metabolitler, lenfosit olgunlaşmasında bozulmaya ve T hücre defektlerine yol açar. İmmün olmayan belirtiler esas olarak hastaların %50'sinden fazlasını etkileyen nörolojik anormalliklerden oluşur. Bu anormallikler, diğer kalıtsal immün defektlerde görülenin aksine, enfeksiyonlardan veya otoimmüniteden önce ortaya çıkabilir (55,56). Günümüzde PNP eksikliği için tek etkili tedavi allojenik HKHN'dir (55).

Sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezliklere neden olan genetik defektlerin genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.5, Tablo 2.6, Tablo 2.7, Tablo 2.8, Tablo 2.9, Tablo 2.10, Tablo 2.11., Tablo 2.12 ve Tablo 2.13'te sunulmuştur (2).

Tablo 2.5. DNA Tamir Defektleri

Hastalık	Gen	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
Ataksi-telanjiyektazi	<i>ATM</i>	OR	Progresif azalma, mitojenlere karşı zayıf proliferasyon; yenidoğan taraması ile düşük TRECs ve T hücrelerine sahip olabilir	Normal	Genellikle düşük IgA, IgE ve IgG alt sınıfları; artmış IgM monomerleri; antikorlar değişken derecede azalmış	Ataksi, telenjiyektazi özelliklerle sklerada; akciğer enfeksiyonları, lenfektiküler ve diğer maligniteler; artmış alfa fetoprotein, artmış radyosensitivite, kromozomal instabilite ve kromozomal translokasyonlar
Nijmegen brekage sendromu	<i>NBS1</i>	OR	Progresif azalma; yenidoğan taraması ile düşük TRECs ve T hücrelerine sahip olabilir	Değişken derecede azalmış	Genellikle düşük IgA, IgE ve IgG alt sınıfları; artmış IgM, antikorlar değişken derecede azalmış	Mikrosefali, dismorfik yüz; lenfomalar ve solid tümörler; artmış radyosensitivite; kromozomal instabilite
Bloom sendromu	<i>BLM</i>	OR	Normal	Normal	Düşük	Kısa boy, dismorfik yüz, güneşe duyarlı eritem; kemik iliği yetmezliği, lösemi, lenfoma; kromozomal instabilite
Sentromerik instabilite ve yüz anomalileri ile birlikte immün yetmezlik (ICF tip 1, 2, 3, 4)	<i>DNMT3B</i>	OR	Düşük veya normal, PHA'ya yanıt azalmış olabilir	Düşük veya normal	Hipogamaglobulinemi veya agamaglobulinemi, değişken antikor eksikliği	Fasiyal dismorfik özellikleri, gelişimsel gerilik, makroglossi; bakteriyel/firsatçı enfeksiyonlar; malabsorbsiyon, sitopeniler; maligniteler, kromozom 1, 9 ve 16'da multiradyal konfigürasyonlar
	<i>ZBTB24</i>	OR	Düşük veya normal			Fasiyal dismorfik özellikleri, makroglossi;
	<i>CDC47</i>	OR	Düşük veya normal, PHA'ya yanıt azalmış olabilir			bakteriyel/firsatçı enfeksiyonlar; malabsorpsiyon; sitopeniler; maligniteler; kromozom 1, 9 ve 16'da multiradyal konfigürasyonlar
	<i>HELLS</i>	OR	Düşük veya normal			
PMS2 eksikliği	<i>PMS2</i>	OR	Normal	Düşük B hücreleri, sınıf değiştirmiş ve değiştirmemiş	Düşük IgG ve IgA, yüksek IgM, anormal antikor yanıtları	Tekrarlayan enfeksiyonlar; cafe-au-lait lekeleri; lenfoma, kolorektal karsinom, beyin tümörleri
RNF168 eksikliği (Radyosensitivite, İmmün Yetmezlik, Dismorfik özellikler, Öğrenme güçlüğü [RIDDLE] sendromu)	<i>RNF168</i>	OR	Normal	Normal	Düşük IgG veya IgA	Kısa boy, motor kontrolde hafif bozukluktan ataksiye; normal zekadan öğrenme güçlüğüne, hafif fasiyal dismorfizmden mikrosefaliye; artmış radyosensitivite
MCM4 eksikliği	<i>MCM4</i>	OR	Normal	Normal	Normal	NK hücrelerinde düşük sayı ve fonksiyon; viral enfeksiyonlar (EBV, HSV, VZV); kısa boy, B hücre lenfomasi; adrenal yetmezlik
X'e bağlı retiküler pigmenter bozukluk (POLA1 eksikliği)	<i>POLA1</i>	XL				Hiperpigmentasyon, karakteristik yüz özellikleri; akciğer ve gastrointestinal tutulum
POLE1 (Polimeraz ε subunit 1) eksikliği (FELS sendromu)	<i>POLE1</i>	OR	Normal; azalmış T hücre proliferasyonu	Düşük hafıza B hücreleri	Düşük IgG2 ve IgM, Polisakkaritlere karşı antikor eksikliği	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, menenjit; fasiyal dismorfizm, livedo, kısa boy

POLE2 eksikliği (Polimeraz ε subünit 2 eksikliği)	<i>POLE2</i>	OR	Lenfopeni, Yenidoğan taramasında TREC eksikliği, antijene proliferasyon yanıtı yok	Çok düşük	Hipogammaglobulinemi	Tekrarlayan enfeksiyonlar, dissemine BCG enfeksiyonları; otoimmünite (tip 1 diyabet), hipotiroidizm, fasiyal dismorfizm
Ligaz I eksikliği	<i>LIG1</i>	OR	Lenfopeni, artmış γδ T hücreleri, mitojen yanıtı azalmış	Normal	Hipogammaglobulinemi, azalmış antikor yanıtları	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar; büyüme geriliği, güneşe duyarlılık, radyosensitivite; makrositik kırmızı kan hücreleri
NSMCE3 eksikliği	<i>NSMCE3</i>	OR	Azalmış sayıda, mitojenlere ve antijenlere zayıf yanıt	Normal	Normal IgG, IgA, normalden yüksek IgM; polisakkaritlere düşük antikor yanıtı	Şiddetli akciğer hastalığı (çoğunlukla viral); timik hipoplazi, kromozomal kırık, radyosensitivite
ERCC6L2 eksikliği (Hebo eksikliği)	<i>ERCC6L2</i>	OR	Lenfopeni	Düşük	Normal	Fasiyal dismorfizm; mikrosefali, kemik iliği yetmezliği
GINS1 eksikliği	<i>GINS1</i>	OR	Düşük veya normal	Düşük veya normal	Yüksek IgA, düşük IgM ve IgG	Nötropeni; IUGR, NK hücreleri çok düşük
MCM10 eksikliği	<i>MCM10</i>	OR	Düşük veya normal	Düşük	Normal IgM, IgA, azalmış IgG	Şiddetli(fatal) CMV enfeksiyonu; HLH benzeri fenokopiler GINS1 ve MCM4 eksiklikleriyle benzer; azalmış NK hücre sayısı ve fonksiyonu

PHA=Fitohemaglutinin; *IUGR* = İntrauterin gelişme geriliği

Tablo 2.6.Konjenital Trombositopeni ile giden İmmün Yetmezlikler

Hastalık	Gen	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
Wiskott-Aldrich sendromu (WAS LOF)	<i>WAS</i>	XL	Sayılarında progresif azalma, anti-CD3'e anormal lenfosit yanıtları	Normal sayıda	Polisakkaritlere düşük IgM ve antikor yanıtları; genellikle yüksek IgA ve IgE	Küçük trombositli trombositopeni, egzema, tekrarlayan bakteriyel/viral enfeksiyonlar, kanlı ishal, lenfoma, otoimmün hastalıklar, IgA nefropatisi. XL-trombositopenisi olan hastalarda komplikasyonlar daha geç başlar ve daha iyi yaşam beklentisi vardır, ancak sonunda WAS'ta görülene benzer komplikasyonlar gelişir.
WIP eksikliği	<i>WIPF1</i>	OR	Azalmış, anti-CD3'e hatalı yanıtları	Normal veya düşük	Normal, yüksek IgE dışında	Küçük trombositli veya trombosit olmaksızın trombositopeni, tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, egzema, kanlı ishal; WAS proteini yok
Arp2/3 aracılı filament dallanma kusuru	<i>ARPC1B</i>	OR	Normal	Normal sayıda	Normal, yüksek IgA ve IgE dışında	Normal boyutta trombositler ile birlikte hafif trombositopeni, tekrarlayan invaziv enfeksiyonlar; kolit, vaskülit, otoantikorlar (ANA, ANCA), eozinofili; hatalı Arp2/3 filament dallanması

ANA=Antinükleer antikor; *ANCA*= Antinötrofil sitoplazmik antikor

Tablo 2.7. Ek Konjenital Anomalili Timus Defektleri

Hastalık	Genetik Bozukluk	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
DiGeorge/velokardiyofasiyal sendrom Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu (22q11.2 DS)	22.kromozom da tipik görülen büyük delesyon (3Mb) (<i>TBX1</i>)	OD	Azalmış veya normal, %5'inde yenidoğan döneminde düşük TREC'ler ve 1500'ün altında CD3+ T hücreleri/μL olabilir	Normal	Normal veya azalmış	Hipoparatiroidizm; konotrunkal kardiyak malformasyon; velopalatinal yetmezlik; anormal yüz özellikleri; entellektüel gerilik
DiGeorge/velokardiyofasiyal sendrom	Bilinmiyor	Sporadik	Azalmış veya normal			
TBX1 eksikliği	<i>TBX1</i>	OD	Azalmış veya normal, yenidoğan döneminde düşük TREC'ler olabilir			
CHARGE sendromu	<i>CHD7</i>	OD	Azalmış veya normal, yenidoğan döneminde düşük TREC'ler olabilir; PHA yanıtı azalmış olabilir	Normal	Normal veya azalmış	Göz kolobomu; kalp anomalisi; koanal atrezi; entellektüel gerilik; genital ve kulak anomalileri; SSS malformasyonu; bazıları SCID benzeri klinikle geliyor
	<i>SEMA3E</i>	OD				
	Bilinmiyor					
Winged helix nude FOXN1 eksikliği	<i>FOXN1</i>	OR	Çok düşük	Normal	Azalmış	Ciddi enfeksiyonlar; anormal timik epitelyum, immün yetmezlik; konjenital alopesi, tırnak distrofisi; nöral tüp defekti
FOXN1 haploetersizliği	<i>FOXN1</i>	OD	Doğumda şiddetli T hücre lenfopenisi, yetişkinlikte normale döner	Normal/düşük		Tekrarlayan viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları; deri tutulumu (egzema, dermatit), tırnak distrofisi
Kromozom 10p13-p14 delesyon sendromu (10p13-p14 DS)	10p13-p14 del	OD	Normal, nadiren lenfopeni ve mitojenlere ve antijenlere zayıf lenfoproliferasyon; hipoplastik timus mevcut olabilir	Normal	Normal	Hipoparatiroidizm; böbrek hastalığı; sağırılık; büyüme geriliği; Fasiyal dismorfizm; kalp defektleri mevcut olabilir; tekrarlayan enfeksiyonlar +/-
Kromozom 11q delesyon sendromu (Jacobsen sendromu)	11q23 del	OD	Lenfopeni; düşük NK hücreleri	Azalmış hücreleri ve sınıf değiştirmiş bellek B hücreleri	Hipogamaglobulinemi; antikor azalmış yanıtları	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları; çoklu sigiller; fasiyal dismorfizm, büyüme geriliği

PHA= Fitohemaglutinin; DS=Delesyon Sendromu;

Tablo 2.8. İmmüno-Osseoz Displaziler

Hastalık	Gen	Kahtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
Kıkırdak-saç hipoplazisi (CHH)	<i>RMRP</i>	OR	Ciddi azalmış (SCID) ile normal arasında lenfosit proliferasyonu bozulmuş	Normal	Normal veya azalmış, antikorlar değişken derecede azalmış	Metafizyal dizoztozis ile kısa ekstremiteli cücelik; seyrek saç; kemik iliği yetmezliği; otoimmünite; lenfoma ve diğer kanserlere yatkınlık; bozuk spermatogenez; bağırsaklarda nöronal displazi
Schimke immüno-osseoz displazi	<i>SMARCA1</i>	OR	Azalmış	Normal	Normal	Kısa boy, spondiloeifizyal displazi, intrauterin büyüme geriliği; nefropati; bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar; SCID benzeri olarak ortaya çıkabilir; kemik iliği yetmezliği
MYSM1 eksikliği	<i>MYSM1</i>	OR	T hücre lenfopenisi, naif T hücrelerinde azalma, düşük NK hücreleri	B hücre B eksikliği	Hipogamaglobulinemi	Kısa boy; tekrarlayan enfeksiyonlar; konjenital kemik iliği yetmezliği, miyelodisplazi; B hücreleri ve granülositleri etkileyen immün yetmezlik; iskelet anormallikleri; kataraktlar; gelişimsel gerilik
MOPD1 Eksikliği (Roifman sendromu)	<i>RNU4ATAC</i>	OR	Azalmış NK hücre fonksiyonu	Azalmış total ve bellek B hücreleri	Hipogamaglobulinemi, spesifik antikorlar derecede değişken azalmış	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar; lenfadenopati; spondiloeifizyal displazi, aşırı intrauterin büyüme geriliği; retinal distrofi; fasiyal dismorfizm; mikrosefali ile birlikte olabilir; kısa boy
Nörogelişimsel anormallikler ile giden immünoskeletal displazi (EXTL3 eksikliği)	<i>EXTL3</i>	OR	Azalmış	Normal	Azalmış ile normal arasında değişir	Kısa boy; servikal spinal stenoz, nörogelişimsel bozukluk; eozinofili; erken infant ölümi olabilir

Tablo 2.9. Hiper IgE Sendromları (HIES)

Hastalık	Gen	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
OD-HIES STAT3 eksikliği (Job sendromu)	<i>STAT3</i>	OD LOF (DN)	Normal genel olarak; Th17, T foliküler helper, MAIT, NKT hücreleri azalmış; Treg artmış olabilir; STAT3'ü aktive eden sitokinlere yanıtlar bozulmuş	Normal, azalmış bellek B hücreleri, BAFF ekspresyonu artmış; STAT3'ü aktive eden sitokinlere yanıtlar bozulmuş	Çok yüksek IgE, spesifik antikor üretimi azalmış	Belirgin yüz özellikleri (geniş burun köprüsü); bakteriyel enfeksiyonlar (deri ve akciğer apseleri, pnömotosel) <i>S. aureus</i> , pulmoner <i>Aspergillus</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , egzema, mukokutanöz kandidiyazis; hiperekstensibl eklemler, osteoporoz ve kemik kırıkları; skolyoz; primer dışların retansiyonu; koroner ve serebral anevrizmalar
IL6 reseptör eksikliği	<i>IL6R</i>	OR	Normal/artmış; mitojenlere yanıtlar normal	Toplam B hücresi ve bellek B hücresi sayısı normal, azalmış sınıf değiştirmiş bellek B hücreleri	Normalden düşük serum IgM, G, A, Çok yüksek IgE; spesifik antikor üretimi düşük	Tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, soğuk apseler; dolaşımda yüksek IL-6 seviyeleri
IL6 sinyal transdüktörü (IL6ST) eksikliği (parsiyel)	<i>IL6ST</i>	OR	Azalmış Th17 hücreleri	Azalmış sınıf değiştirmiş ve değiştirmemiş bellek B hücreleri	Yüksek IgE, spesifik antikor üretimi değişken derecede düşük	Bakteriyel enfeksiyonlar, cilt ve akciğer apseleri, egzema, osteoporoz, kemik kırıkları; skolyoz, primer dışların retansiyonu; kraniyosinüzis
IL6ST eksikliği (parsiyel)	<i>IL6ST</i>	OD	Normal, artmış naif, artmış Th2 hücreleri	Toplam B hücresi sayısı normal ancak bellek B hücreleri azalmış	Normal IgM, G, A; hiper-IgE	Dermatit/egzema; eozinofili, tekrarlayan deri enfeksiyonları; pnömoni, bronşektazi; ciddi sekonder aspergilloz ile birlikte pnömotosel, bağ dokusu defektleri (skolyoz, yüz, eklemler, kırıklar, damak, dış retansiyonu). IL6R ve IL11R eksikliklerinin fenokopileri (bu sitokinlere yanıtızlık nedeniyle) aynı zamanda STAT3 DN/OR ZNF341 ile benzer
IL6ST eksikliği (tam)	<i>IL6ST</i>	OR	Etkilenen bireylerin çoğunda in utero veya yenidoğan döneminde ölüm meydana gelmiş			Fatal Stuve-Wiedemann benzeri sendrom; iskelet displazi, osteoporoz, hiperekstensibl, akciğer disfonksiyonu, böbrek anormallikleri, trombositopeni, dermatit, egzema. Hatalı akut faz yanıtı. IL-6 sitokin ailesine tamamen cevapsızlık
ZNF341 eksikliği OR-HIES	<i>ZNF341</i>	OR	Azalmış Th17 ve NK hücreleri	Normal, azalmış bellek B hücreleri, STAT3'ü aktive eden sitokinlere yanıtlar bozulmuş	Yüksek IgE ve IgG, spesifik antikor üretimi azalmış	OD-HIES'in fenokopisi; hafif fasiyal dismorfizm; erken başlangıçlı egzema, mukokutanöz kandidiazis, bakteriyel cilt enfeksiyonları, apse, tekrarlayan bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları (<i>S.aureus</i>), akciğer apseleri ve pnömotoseller, hiperekstensibl eklemler, kemik kırıkları ve primer dışların retansiyonu
ERBIN eksikliği	<i>ERBB2IP</i>	OD	Artmış dolaşımdaki Treg hücreleri	Normal	Orta derecede artmış IgE	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, <i>S. aureus</i> 'a duyarlılık, egzema; hiperekstensibl eklemler, skolyoz; bazı hastalarda arteriyel dilatasyon
Loeys-Dietz sendromu (TGFB1 eksikliği)	<i>TGFB1</i>					
	<i>TGFB2</i>	OD	Normal	Normal	Artmış IgE	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları; egzema, besin alerjileri; hiperekstensibl eklemler, skolyoz; primer dışların retansiyonu, aort anevrizmaları
Comel-Netherton sendromu	<i>SPINK5</i>	OR	Normal	Düşük sınıf değiştirmiş ve	Yüksek IgE ve IgA, antikor yanıtları	Konjenital iktiyoz, bambu saç, atopik diyet; Artmış bakteriyel enfeksiyonlar; gelişme geriliği

					değiştirmemiş B hücreleri	değişken derecede azalmış	
PGM3 eksikliği	<i>PGM3</i>	OR	CD8 ve CD4 T hücreleri azalmış olabilir	Düşük B ve bellek B hücreleri	Düşük B ve bellek B hücreleri	Normal veya artmış IgG ve IgA; çoğunlukla yüksek IgE, eozinofili	Ciddi atopi; otoimmünite, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, iskeletal anomaliler/displazi; kısa boy, brakidaktili, dismorfik fasiyal özellikler, entelektüel yetersizlik ve bilişsel bozukluk, bazı etkilenmiş bireylerde gecikmiş SSS myelinizasyonu
CARD11 eksikliği (heterozigot DN)	<i>CARD11</i>	OD LOF	Normal genel olarak, ancak T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu bozulmuş; Th2'ye kayma	Normalden düşüğe	Yüksek IgE, zayıf spesifik antikor üretimi; NF-kB ve mTORC1 yolaklarının bozulmuş aktivasyonu	Değişken atopi, egzema, besin alerjileri, eozinofili; kutanöz viral enfeksiyonları, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, lenfoma; KİY	

MAIT= Mukozal ilişkili invariant T hücresi; BAFF=B hücre aktivasyon faktörü;

Tablo 2.10. Vitamin B12 ve Folat Metabolizması Defektleri

Hastalık	Gen	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
Transkobalamin 2 eksikliği	<i>TCN2</i>	OR	Normal	Değişken	Azalmış	Megaloblastik anemi, pansitopeni; tedavi edilmezse (B12) uzun süreli dönemlerde entelektüel yetersizlik ile sonuçlanır
SLC46A1/PCFT eksikliği, folat malabsorpsiyonuna neden olur	<i>SLC46A1</i>	OR	Değişken sayılar ve aktivasyon profili	Değişken	Azalmış	Megaloblastik anemi, gelişme geriliği; tedavi edilmezse uzun süreli dönemlerde entelektüel yetersizlik ile sonuçlanır
Metilen-tetrahidrofolat dehidrogenaz 1 (MTHFD1) eksikliği	<i>MTHFD1</i>	OR	Düşük timik çıkış, normal in vitro proliferasyon	Düşük	Konjuge polisakkarit antijenlerine azalmış/zayıf antikor yanıtları	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, Pneumocystis jirovecii; megaloblastik anemi, gelişme geriliği; nötropeni; nöbetler; entelektüel yetersizlik; folat-yanıtlı

Tablo 2.11. Anhidrotik Ektodermodisplazi ile giden İmmün Yetmezlikler (EDA-ID)

Hastalık	Gen	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
NEMO/IKBKG eksikliğine bağlı EDA-ID (ektodermal displazi, immün yetmezlik)	<i>IKBKG</i>	XL	Normal veya azalmış, TCR aktivasyonu bozulmuş	Normal; düşük bellek ve izotip değiştirmiş B hücreleri	Azalmış, bazı hastalarda artmış IgA, IgM; zayıf spesifik antikor yanıtları, polisakkarit antijenlere karşı antikor yokluğu	Anhidrotik ektodermal displazi; çeşitli enfeksiyonlar (bakteri, mikobakteri, virüs, mantar); kolit, konik dişler; cilt, saç ve dişlerde değişik defektler; monosit fonksiyon bozukluğu
IKBA mutasyonuna bağlı EDA-ID	<i>NFKB1A</i>	OD GOF	Normal toplam T hücreleri, TCR aktivasyonu bozulmuş	Normal B hücre sayısı, BCR aktivasyonu bozulmuş, düşük bellek ve izotip değiştirmiş B hücreleri	Azalmış IgG ve IgA, artmış IgM; zayıf spesifik antikor yanıtları, polisakkarit antijenlere karşı antikor yokluğu	Anhidrotik ektodermal displazi; çeşitli enfeksiyonlar (bakteri, mikobakteri, virüs, mantar); kolit, cilt, saç ve dişlerde değişik defektler; T hücre ve monosit fonksiyon bozukluğu
IKBKB mutasyonuna bağlı EDA-ID	<i>IKBKB</i>	OD GOF	Azalmış T hücreleri, TCR aktivasyonu bozulmuş	Normal sayı, zayıf fonksiyon	Azalmış	Tekrarlayan bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar; değişik ektodermal defektler

TCR = T hücre reseptörü; BCR = B hücre reseptörü;

Tablo 2.12. Kalsiyum Kanal Defektleri

Hastalık	Gen	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
ORAI-1 eksikliği	<i>ORAI1</i>	OR	Normal, TCR aracılı aktivasyonda bozukluk	Normal	Normal	Otoimmünite; EDA; non-progresif miyopati
STIM1 eksikliği	<i>STIM1</i>	OR				
CRACR2A eksikliği	<i>CRACR2A</i>	OR	T hücre sayısında hafif azalma	Normal	Düşük	Geç başlangıç, kronik ishal, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları

EDA = Anhidrotik Ektodermal Displazi

Tablo 2.13. Diğer Defektler

Hastalık	Gen	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) eksikliği	<i>PNP</i>	OR	Progresif azalma	Normal	Normal veya düşük	Otoimmün hemolitik anemi; nörolojik bozukluk
Multipl intestinal atrezilerle giden immün yetmezlik	<i>TTC7A</i>	OR	Değişken, ancak genellikle azalmış; yenidoğan döneminde TREC'ler düşük veya yok; doğumda bazı hastalarda SCID benzeri fenotip olabilir	Normal veya düşük	Belirgin derecede azalmış IgG, IgM, IgA	Bakteriyel (sepsis), fungal, viral enfeksiyonlar; multipl intestinal atreziler, genellikle intrauterin polihidramniyoz ve erken ölüm
Triko-Hepato-Enterik Sendromu (THES)	<i>TTC37</i>	OR	IFN γ üretimi bozulmuş	Değişken şekilde düşük sayıda sınıf değiştirilmiş bellek B hücreleri	Hipogammaglobulinemi, zayıf antikor yanıtları olabilir	Solunum yolu enfeksiyonları; IUGR; dismorfik yüz özellikleri, seyrek saç; erken başlangıçlı inatçı ishal, karaciğer sirozu, trombosit anormallikleri
	<i>SKIV2L</i>	OR				
Hepatik venooklüzif hastalık ile giden immün yetmezlik (VODI)	<i>SP110</i>	OR	Normal (azalmış bellek T hücreleri)	Normal (azalmış bellek B hücreleri)	Azalmış IgG, IgM, IgA, germinal merkez ve doku plazma hücrelerinin yokluğu	Hepatik venooklüzif hastalık; P. jirovecii'ye duyarlılık; pnömoni, CMV, kandida; trombositopeni; hepatosplenomegali, serebrospinal lökoensefalopati
BCL11B eksikliği	<i>BCL11B</i>	OD	Düşük, zayıf proliferasyon	Normal	Normal	Konjenital anomaliler, yenidoğan dişleri; dismorfik yüz; korpus kallozum yokluğu, nörobilşsel bozukluklar
EPG5 eksikliği (Vici sendromu)	<i>EPG5</i>	OR	CD4+ T hücrelerde şiddetli eksiklik	Kusurlu	Azalmış (özellikle IgG2)	Korpus kallozum agenezisi; kataraktlar; kardiyomiopati; deri hipopigmentasyonu; entellektüel gerilik; mikrosefali; tekrarlayan enfeksiyonlar; kronik mukokutanöz kandidiyazis
HOIL1 eksikliği	<i>RBCK1</i>	OR	Normal sayıda	Normal, azalmış bellek B hücreleri	Polisakkarit antijenlere zayıf antikor yanıtları	Bakteriyel enfeksiyonlar; otoinflamasyon; amilopektinozis
HOIP eksikliği	<i>RNF31</i>	OR	Normal sayıda	Azalmış bellek B hücreleri	Azalmış	Bakteriyel enfeksiyonlar; otoinflamasyon; amilopektinozis
Hennekam-lenfanjektazi-lenfödem sendromu	<i>CCBE1</i> <i>FAT4</i>	OR OR	Düşük/değişken	Düşük/değişken	Azalmış	Lenfanjektazi ve dismorfik özelliklerle birlikte lenfödem
Nükleer faktör, eritroid 2-benzerini aktive eden de novo mutasyonlar (NFE2L2)	<i>NFE2L2</i>	OD		Azalmış sınıf değiştirilmiş bellek B hücreleri	Hipogammaglobulinemi, zayıf antikor yanıtları	Tekrarlayan solunum yolu ve deri enfeksiyonları; büyüme geriliği; gelişimsel gerilik; serebral beyaz madde lezyonları; artmış homosistein seviyeleri; stres yanıtı genlerinin artmış ekspresyonu

STAT5b eksikliği	<i>STAT5B</i>	OR	Orta derecede azalmış, azalmış Treg hücre sayısı ve fonksiyonu	Normal	Hipergamaglobulinemi, artmış IgE	Büyüme hormonuna duyarısız cücelik; dismorfik özellikler; egzema; lenfositik interstisyel pnömoni; belirgin otoimmünite
STAT5b eksikliği	<i>STAT5B</i>	OD (DN)	Normal	Normal	Artmış IgE	Büyüme yetersizliği; egzema (OR STAT5 eksikliğiyle karşılaştırıldığında immün defekt yok)
Kabuki sendromu (tip 1 ve 2)	<i>KMT2D</i>	OD	Normal	Normal	Düşük IgA ve bazen düşük IgG	Tipik yüz özellikleri; yarı veya yüksek damak; iskelet anormallikleri; kısa boy; entellektüel gerilik; konjenital kalp defektleri; tekrarlayan enfeksiyonlar (otitis media, pnömoni) %50 hastada; otoimmünite mevcut olabilir
	<i>KDM6A</i>	XL (etkilenen kadınlar olabilir)				
KMT2A eksikliği (Wiedeman-Steiner sendromu)	<i>KMT2A</i>	OD	Normal	Azalmış sınıf değiştirilmiş ve değiştirmemiş bellek B hücreleri	Hipogamaglobulinemi, zayıf antikor yanıtları	Solunum yolu enfeksiyonları; kısa boy; hipertonizm; tüylü dirsekler; gelişimsel gerilik; entellektüel gerilik
DIAPH1 eksikliği	<i>DIAPH1</i>	OD	Azalmış Naif T hücreler	Azalmış bellek B hücreleri	Azalmış IgM, normal IgG	Nöbetler; kortikal körlük, mikrosefali sendromu (SCBAMS); tekrarlayan bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar; B lenfoma (3/7)
AIOLOS eksikliği	<i>IKZF3</i>	OD	Normal	Azalmış, gelişim bozukluğu	Çok düşük	EBV yatkınlığı, tekrarlayan sinopulmoner ve solunum yolu enfeksiyonları; Pneumocystis jirovecii; siğiller (HPV), M.avium, B hücre malignitesi
CD28 eksikliği	<i>CD28</i>	OR	Normal	Normal	Normal	HPV enfeksiyonuna yatkınlık

IUGR = İntrauterin gelişme geriliği

2.2.3 Antikor Eksiklikleri

2.2.3.1 Tüm Serum İmmünoglobulin İzotiplerinde Şiddetli Azalma ile Birlikte B Hücrelerinde Derin Azalma veya Yokluk, Agamaglobulinemi

Agamaglobulinemi, antikor üretiminde ciddi eksiklikler ile karakterize edilen bir immün yetmezlik durumudur. Bu hastalığın, X'e bağlı formunun yanı sıra otozomal resesif ve otozomal dominant (OD) formları da bulunmaktadır. Otozomal formlar, XLA kadar yaygın olmamakla birlikte, benzer klinik özellikler sergilerler ancak genetik temel ve patofizyolojik mekanizmalar açısından farklılık gösterirler.

X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA), primer antikor eksiklikleri grubunda yer alan, çocukluk çağında sık karşılaşılan bir immün yetmezlik hastalığıdır. Bu hastalık, artmış enfeksiyon riski, ciddi hipogamaglobulinemi ve periferik kanda dolaşan B hücrelerinin yokluğu ile karakterizedir. XLA, B hücrelerinin gelişiminde önemli bir role sahip olan Bruton tirozin kinaz (*BTK*) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (57). *BTK* geni, X kromozomunun uzun kolu üzerinde yer alır. Bu gen, 37 ekzon içerir ve Tec ailesine ait non-reseptör tirozin kinazları kodlar. *BTK*'nın ana işlevi, pre-B hücrelerinin olgun B hücrelerine dönüşümünü teşvik etmektir. Bu genin mutasyonları, B hücre gelişiminde ciddi bozukluklara yol açar ve sonuç olarak hastalar, immünoglobulin sınıflarının tümünde belirgin bir azalma gösterir (58).

XLA, ABD'de erkek doğumlarında yaklaşık olarak 1:190,000, toplam canlı doğumlarda ise 1:379,000 sıklıkta görülmektedir. XLA'lı çocuklar, genellikle 6-12 aylık olduklarında semptomatik hale gelirler. Hastalar tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar (otitis media, sinüzit, bronşit, pnömoni) ve gastrointestinal enfeksiyonlar ile sıkça karşılaşabilmektedirler. Bu enfeksiyonlar genellikle kapsüllü piyojenik bakteriler tarafından tetiklenir (57). *BTK* genindeki mutasyonların yaklaşık %70'i tek baz değişiklikleri olup, bunlar amino asit değişimine (missense), erken durdurma kodonlarına (nonsense) veya splice hatalarına yol açar. En sık rastlanan mutasyonlar SH1 domaininde görülür ve bu bölge, genin en önemli fonksiyonel alanıdır. Geriye kalan %22'lik kısım ise insersiyon, delesyon veya küçük yeniden düzenlemeler şeklindedir (59).

XLA tedavisinde en temel yaklaşım, immünoglobulin replasman tedavisidir. Bu tedavi, hastaların yaşam kalitesini ve prognozunu büyük ölçüde iyileştirmiştir. İmmünoglobulin replasman tedavisi genellikle intravenöz veya subkutanöz yollarla uygulanır. Tedavinin amacı, hastaların enfeksiyonlardan korunmasını sağlamak ve bağışıklık sisteminin eksikliklerini telafi etmektir (57).

Otozomal resesif agamaglobulinemi, hem anne hem de babadan kalıtılan iki mutant alelin varlığıyla ortaya çıkar. Bu formda, *BTk* geninden farklı genlerde mutasyonlar bulunur. Özellikle *IGHM* (μ -ağır zincir), *CD79A*, *CD79B* ve *BLNK* gibi genlerdeki mutasyonlar otozomal resesif agamaglobulinemiye neden olabilir. Bu genler, B hücrelerinin erken gelişim aşamalarında kritik roller oynarlar. Mutasyonlar, bu genlerin kodladığı proteinlerin işlevini bozar, bu da B hücrelerinin olgunlaşmasını engeller ve sonuç olarak ciddi bir antikor eksikliğine yol açar. Otozomal resesif agamaglobulineminin sıklığı, XLA'ya kıyasla daha düşüktür, ancak daha ağır klinik belirtiler gösterebilirler (59).

2.2.3.2 Normal veya Düşük B Hücresi Sayısı ile En Az 2 Serum İmmüoglobulin İzotipinde Şiddetli Azalma, CVID Fenotipi

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID), hipogamaglobulinemi, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar, gastrointestinal bozukluklar ve maligniteler için artmış risk ile karakterize, en sık teşhis edilen primer immün yetmezlik bozukluğudur. CVID hem yetişkinleri hem çocukları etkiler, semptomların başlangıcı yaşamın çeşitli dönemlerinde olabilmektedir. Bozukluk hem klinik prezentasyonu hem de genetik temelleri bakımından oldukça heterojendir. Tanı kriterleri arasında düşük immüoglobulin seviyeleri (IgG, IgA ve/veya IgM) ve bozulmuş antikor üretiminin göstergesi olarak aşılarla zayıf yanıt yer alır (60).

Transmembran Aktivatör ve CAML İnteraktör (TACI) proteinini kodlayan *TNFRSF13B*, B hücresi sağkalımının ve antikor üretiminin düzenlenmesinde rol oynar. *TNFRSF13B*'deki mutasyonlar, özellikle hipogamaglobulinemi ve tekrarlayan enfeksiyonlar sergileyen hastalarda CVID ile ilişkilidir. Bununla birlikte, sağlıklı bireylerde *TNFRSF13B* varyantlarının varlığı, penetransı ve CVID'ye neden olmak için tek başına mı hareket ettiği yoksa diğer genetik veya çevresel faktörlerle birlikte hastalığa katkıda mı bulunduğu konusunda soruları gündeme getirmektedir (61). *PIK3CD*, B hücresi sinyalizasyonunda ve aktivasyonunda önemli bir rol oynayan fosfoinozitol 3-kinazın (PI3K) p110 δ alt birimini kodlar. Bu gendeki mutasyonlar, PI3K yolunun hiperaktivasyonu ile karakterize edilen bir CVID formu olan aktive PI3K delta sendromu ile ilişkilidir. Bu durum immün disregülasyon, sık enfeksiyon ve lenfoproliferasyon ile sonuçlanır (62).

2.2.3.3 Normal/Yüksek IgM ve Normal Sayıda B Hücresi ile Birlikte Serum IgG ve IgA'sında Şiddetli Azalma, Hiper IgM Sendromları

Hiper immünglobulin M (IgM) sendromları, yüksek IgM seviyeleri ve düşük IgG, IgA ve IgE seviyeleri ve zayıf antikor fonksiyonu ile karakterize heterojen bir grup primer immün yetmezlik bozukluğudur. Bu sendromlar, antikor olgunlaşması için çok önemli bir süreç olan class-switch rekombinasyonundaki hatalardan kaynaklanır (63,64).

Aktivasyona bağlı sitidin deaminazı kodlayan *AICDA*, *UNG* (urasil-DNA glikozilaz) ve *INO80* gibi genlerdeki mutasyonlar class-switch rekombinasyonu ve somatik hipermutasyonun bozulmasına yol açarak B hücrelerinin IgM'den diğer antikor izotiplerine geçmesini engeller. Bu genetik hatalar bireyleri enfeksiyonlara ve otoimmün bozukluklara karşı oldukça duyarlı hale getirir. Hiper IgM sendromunun en yaygın genetik defekti X'e bağlı kalıtılan CD40 ligandını kodlayan *CD40LG* geni, grup 1 içerisinde kategorize edilmektedir (63,64).

2.2.3.4 İzotip, Hafif Zincir veya Genel Olarak Normal Sayıda B Hücresi ile Fonksiyonel Eksiklikler

B hücrelerinin mevcut olduğu ancak özellikle spesifik antikor izotipleri üretme veya etkili bir immün yanıt oluşturma yeteneklerinde doğru şekilde işlev görmediği bir dizi bozukluktur. En yaygın primer immün yetmezlik olan selektif IgA eksikliğinde, düşük IgA seviyeleri ile diğer immünglobulinlerin normal seviyeleri ile karakterizedir. B hücre sayısı normaldir, ancak bu hücreler solunum ve gastrointestinal sistemlerin (GİS) mukozalarında birincil antikor olan IgA'yı üretemezler. Bu eksiklik bireyleri tekrarlayan solunum ve GİS enfeksiyonlarına, alerjik hastalıklara ve otoimmün durumlara yatkın hale getirir (65).

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), bebeklerin yaşamlarının ilk birkaç ayı ile yılları arasında anormal derecede düşük IgG ve bazen IgA seviyeleri yaşadığı geçici bir immün yetmezlik şeklidir. Selektif IgA eksikliğinin aksine, SÇGH genellikle 2 ila 4 yaşına kadar düzelir. Bu bebeklerde B hücreleri normal sayıdadır, ancak immünglobulin üretimleri gecikir ve bu da onları özellikle solunum sistemi olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlara karşı savunmasız bırakır. Tipik olarak yaşa göre immünglobulin seviyelerinin beklenenden düşük olması nedeniyle tanı koyulur. Bağışıklık sistemi olgunlaştıkça durum zamanla düzelir (66).

Antikor eksikliklerine yol açan genetik defektlerin genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.14, Tablo 2.15, Tablo 2.16 ve Tablo 2.17'de sunulmuştur (2).

Tablo 2.14. Tüm Serum İmmüoglobulin İzotiplerinde Şiddetli Azalma ile Birlikte B Hücrelerinde Şiddetli Azalma veya Yokluk, Agamaglobulinemi

Hastalık	Gen	Kalıtım	İmmüoglobulin	İlişkili Özellikler
BTK eksikliği, X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA)	<i>BTK</i>	XL	Çoğu hastada tüm izotipler azalmış, bazı hastalarda tespit edilebilir immüoglobulinler mevcut	Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, normal pro-B hücre sayısı
μ ağır zincir eksikliği	<i>IGHM</i>	OR	Tüm izotipler azalmış	Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, normal pro-B hücre sayısı
λ5 eksikliği	<i>IGLL1</i>	OR		Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar; otoimmün komplikasyonlar (İBH)
Igα eksikliği	<i>CD79A</i>	OR		
Igβ eksikliği	<i>CD79B</i>	OR		Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, sitopeniler, pro-B hücrelerde azalma veya yokluk
BLNK eksikliği	<i>BLNK</i>	OR		
p110δ eksikliği	<i>PIK3CD</i>	OR		Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar
p85 eksikliği	<i>PIK3R1</i>	OR		
E47 transkripsiyon faktörü eksikliği	<i>TCF3</i>	OD		Şiddetli, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, büyüme geriliği
SLC39A7 (ZIP7) eksikliği	<i>SLC39A7</i>	OR		Erken başlangıçlı enfeksiyonlar, bülöz dermatoz, gelişme geriliği, trombositopeni
Hoffman sendromu/TOP2B eksikliği	<i>TOP2B</i>	OD		Tekrarlayan enfeksiyonlar, fasiyal dismorfizm, uzuv anomalileri
FNIP1 eksikliği	<i>FNIP1</i>	OR	Kapsülülü bakterilerle giden sinopulmoner enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar	Erken başlangıçlı tekrarlayan enfeksiyonlar; bronşiektazi, fibrozis, interstisyel pnömoni; nötropeni (şiddetli veya aralık); Crohn hastalığı (bir hasta); konjenital kalp defektleri, kas hipotonisi; gelişimsel gerilik
PU1 eksikliği	<i>SPI1</i>	OD		

İBH= İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları;

Tablo 2.15. Normal veya Düşük B Hücreli Sayısı ile En Az 2 Serum İmmünglobulin İzotipinde Şiddetli Azalma, CVID Fenotipi

Hastalık	Gen	Kalıtım	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
Gen defekti belirtilmemiş yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)	Bilinmeyen	Değişken	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	Klinik fenotipler farklılık gösterir; çoğu tekrarlayan enfeksiyonlara sahiptir, bazıları poliklonal lenfoproliferasyon, otoimmün sitopeniler ve/veya granülomatoz hastalıklara sahiptir
Aktive edilmiş p110δ sendromu (APDS)	<i>PIK3CD</i> GOF	OD	Normal/artmış IgM, azalmış IgG ve IgA	Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar; azalmış bellek B hücreleri ve artmış transizyonel B hücreleri, EBV ± CMV viremi, lenfadenopati/splenomegali, otoimmünite, lenfoproliferasyon, lenfoma
	<i>PIK3RI</i>	OD		Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar; azalmış bellek B hücreleri ve artmış transizyonel B hücreleri, lenfadenopati/splenomegali, otoimmünite, lenfoproliferasyon, lenfoma; gelişimsel gecikme
PTEN Eksikliği (LOF)	<i>PTEN</i>	OD	Normal/Azalmış	Tekrarlayan enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon, otoimmünite; gelişimsel gecikme
CD19 eksikliği	<i>CD19</i>	OR	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	Tekrarlayan enfeksiyonlar, glomerülonefrit olabilir (CD81 mutasyonu CD19 ekspresyonunu ortadan kaldırarak CD19 mutasyonlarını fenokopik hale getirir)
CD81 eksikliği	<i>CD81</i>	OR	Düşük IgG, düşük veya normal IgA ve IgM	Tekrarlayan enfeksiyonlar
CD20 eksikliği	<i>CD20</i>	OR	Düşük IgG, normal veya yükselmiş IgM ve IgA	Tekrarlayan enfeksiyonlar
CD21 eksikliği	<i>CD21</i>	OR	Düşük IgG, azalmış anti-pnömonok cevabı	Tekrarlayan enfeksiyonlar
TAC1 eksikliği	<i>TNFRSF13B</i>	OR/OD	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	Monoallelik varyantlar için değişken klinik ekspresyon ve penetrans
BAFF reseptör eksikliği	<i>TNFRSF13C</i>	OR	Düşük IgG ve IgM	Değişken klinik ekspresyon
TWEAK eksikliği	<i>TNFRSF12</i>	OR	Düşük IgM ve A, anti-pnömonokkal antikor eksikliği	Pnömoni, bakteriyel enfeksiyonlar, sigiller, trombositopeni, nötropeni
TRNT1 eksikliği	<i>TRNT1</i>	OR	B hücre eksikliği ve hipogamaglobulinemi	Konjenital sideroblastik anemi, sagırlık, gelişimsel gecikme
NFKB1 eksikliği	<i>NFKB1</i>	OD	Normal veya düşük IgG, IgA, IgM, düşük veya normal B hücreleri, bellek B hücrelerinde azalma	Tekrarlayan sinoplumoner enfeksiyonlar, KOAH, EBV proliferasyonu, otoimmün sitopeniler, alopesi ve otoimmün tiroidit
NFKB2 eksikliği	<i>NFKB2</i>	OD	Düşük serum IgG, A ve M; B hücrelerinde azalma	Tekrarlayan sinoplumoner enfeksiyonlar, alopesi ve endokrinopatiler
IKAROS eksikliği	<i>IKZF1</i>	OD (haployetersizlik)	Düşük IgG, IgA, IgM, düşük veya normal B hücreleri; B hücreleri ve Ig seviyeleri yasla birlikte azalır	Azalmış pro-B hücreler, tekrarlayan sinoplumoner enfeksiyonlar; ALL riski artmış, otoimmünite; CVID fenotipi
IRF2BP2 eksikliği	<i>IRF2BP2</i>	OD	Hipogamaglobulinemi, IgA eksikliği	Tekrarlayan enfeksiyonlar, elast otoimmünite ve inflamatuvar hastalık
ATP6AP1 eksikliği	<i>ATP6AP1</i>	XL	Değişken immünglobulin bulguları	Hepatopati, lökopeni, düşük bakır
ARHGEF1 eksikliği	<i>ARHGEF1</i>	OR	Hipogamaglobulinemi; antikor eksikliği	Tekrarlayan enfeksiyonlar, bronşiektazi
SH3KBP1 (CIN85) eksikliği	<i>SH3KBP1</i>	XL	IgM, IgG eksikliği; antikor kaybı	Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar
SEC61A1 eksikliği	<i>SEC61A1</i>	OD	Hipogamaglobulinemi	Şiddetli tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları
RAC2 eksikliği	<i>RAC2</i>	OR	Düşük IgG, IgA, IgM, düşük veya normal B hücreleri; aşlamadan sonra azalan antikor yanıtları	Tekrarlayan sinoplumoner enfeksiyonlar, selektif IgA eksikliği; poststreptokokkal glomerülonefrit; ürtiker
Mannosil-oligosakkarit glukosidaz eksikliği	<i>MOGS</i>	OR	Düşük IgG, IgA, IgM, artmış B hücreleri; aşlamadan sonra zayıf antikor yanıtları	Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar; şiddetli nörolojik hastalık; ayrıca konjenital glikozilasyon bozukluğu tip IIb (CDG-IIb) olarak da bilinir
PIK3CG eksikliği	<i>PIK3CG</i>	OR	Azalmış bellek B hücreleri, hipogamaglobulinemi	Tekrarlayan enfeksiyonlar, sitopeni/lenfopeni, eozinofili, splenomegali, lenfadenopati, HLH-benzeri
BOB1 eksikliği	<i>POU2AF1</i>	OR	Azalmış bellek B hücreleri, agamaglobulinemi	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, progresif tetraparezi ile giden SSS'in olası kronik viral enfeksiyonu

KOAH= Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Tablo 2.16. Serum IgG ve IgA'da Ciddi Azalma ile Normal/Yüksek IgM ve Normal B Hücreleri Sayısı, Hiper IgM Sendromları

Hastalık	Gen	Kalıtım	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
AID eksikliği	AICDA	OR	IgG ve IgA azalmış, IgM artmış; normal bellek B hücreleri ancak somatik hipermutasyon eksikliği	Bakteriyel enfeksiyonlar, büyümüş lenf düğümleri ve germinal merkezler; otoimmünite
		OD	IgG yok veya azalmış, IgA tespit edilmemiş, IgM artmış, intakt somatik hipermutasyonla birlikte normal bellek B hücreleri	Bakteriyel enfeksiyonlar, büyümüş lenf düğümleri ve germinal merkezler. Mutasyonlar benzersiz bir şekilde nükleer eksport sinyaline lokalize olur.
UNG eksikliği	UNG	OR	IgG ve IgA azalmış, IgM artmış	Büyümüş lenf düğümleri ve germinal merkezler
INO80 eksikliği	INO80	OR	IgG ve IgA azalmış, IgM artmış	Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar
MSH6 eksikliği	MSH6	OR	Değişken IgG, bazı hastalarda IgM artmış, normal B hücre sayısı, düşük sınıf değiştirmiş bellek B hücre sayısı, Ig sınıf geçiş rekombinasyonu ve somatik hipermutasyon defektleri	Ailede veya kişisel olarak kanser öyküsü
CTNNB1 eksikliği	CTNNB1	OR	Azalmış bellek B hücreleri, Ig sınıf geçiş rekombinasyon ve somatik hipermutasyon defektleri, progresif hipogamaglobulinemi	CVID, otoimmün sitopeniler, tekrarlayan enfeksiyonlar, hiperplastik germinal merkezler
APRIL eksikliği	TNFSF13	OR	Normal toplam B hücre sayısı, azalmış bellek B hücreleri, hipogamaglobulinemi	CVID, kronik ama hafif enfeksiyonlar, alopesi areata

Tablo 2.17. İzotip, Hafif Zincir veya Genel Olarak Normal Sayıda B Hücreleri ile Fonksiyonel Eksiklikler

Hastalık	Genetik Bozukluk	Kalıtım	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler
Ig ağır zincir mutasyonları ve delesyonları	14q32de mutasyon veya kromozomal delesyon	OR	Bir veya daha fazla IgG ve/veya IgA alt sınıfları ile IgE eksik olabilir	Asemptomatik olabilir
Kappa zinciri eksikliği	IGKC	OR	Tüm immünglobulinler lambda hafif zincirine sahiptir	Asemptomatik
İzole IgG alt sınıf eksikliği	Bilinmiyor	?	Bir veya daha fazla IgG alt sınıfında azalma	Genellikle asemptomatik, küçük bir azınlık belirli antijenlere karşı zayıf antikor yanıtı ve tekrarlayan viral/bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir
IgG alt sınıf eksikliği ile giden IgA eksikliği	Bilinmiyor	?	Bir veya daha fazla IgG alt sınıfında azalma ile birlikte IgA azalmış	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, asemptomatik olabilir
Selektif IgA eksikliği	Bilinmiyor	?	IgA eksik diğer izotipler normal, normal alt sınıflar ve spesifik antikorlar	Asemptomatik olabilir. Bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmünite hafifçe artmış olabilir
Normal immünglobulin seviyeleri ve normal B hücreleri ile giden spesifik antikor eksikliği	Bilinmiyor	?	Normal	Belirli antijenlere karşı antikor üretme yeteneğinde azalma
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	Bilinmiyor	?	IgG ve IgA azalmış	Aşı antijenlerine karşı normal antikor üretme yeteneği, genellikle önemli enfeksiyonlarla ilişkili değildir
CARD11 GOF	CARD11	OD GOF	Sürekli NF-kB aktivasyonu nedeniyle poliklonal B hücre lenfositozu	Splenomegali, lenfadenopati, zayıf aşı yanıtı
Selektif IgM eksikliği	Bilinmiyor	?	Serum IgM eksik	Prömonokal / bakteriyel enfeksiyonlar

2.2.4 İmmün Disregölasyon Bozuklukları

İmmün disregölasyon sendromları veya primer immün regölasyon bozuklukları olarak adlandırılan, normal inflamatuvar kontrol ve immün tolerans mekanizmalarının kaybı sonucu otoimmünite, kronik inflamasyon, lenfoproliferasyon ve maligniteler gibi klinik fenotiplerle giden bir grup bozukluktur. Bu bozukluklar, immün sistemin kendisine ya da sağlıklı hücrelere karşı reaksiyon göstermesi ile sonuçlanır. Çeşitli immün düzenleyici yollaklarda bulunan genlerin mutasyonlarından kaynaklanan geniş bir hastalık yelpazesine sahiptir (67).

2.2.4.1 Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyositoz Sendromları (AHLH)

Ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz (AHLH), sitotoksik T lenfositlerin ve makrofajların aşırı aktivasyonu ile giden kemik iliği, karaciğer ve dalak gibi birçok organda şiddetli inflamasyonun olduğu genellikle otozomal resesif geçişli bir hiperinflamasyon bozukluğudur. Sitopeni, uzun süreli ve inatçı ateş ve hepatosplenomegali gibi belirtiler gösteren bu hastalıkta, *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2* gibi NK ve T hücrelerinin sitotoksikite işlevlerinde rol oynayan genlerdeki bozukluklar görülür (67,68). Bu genlerdeki mutasyonlar sonucu enfekte olan hücrelerin öldürülmesi engellenir. Bu zamana kadar genetik olarak 5 alt tipi tanımlanmış olup, AHLH1'in genetik nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Etnik kökene göre sıklığı farklılık gösterse de *PRF1* ve *UNC13D* mutasyonları daha sık görülmektedir (69). Sıklıkla biallelik mutasyonların görüldüğü AHLH kliniğinde, heterozigot dominant negatif *STXBP2* mutasyonlarının da AHLH'ye sebep olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (70).

2.2.4.2 Hipopigmentasyonlu AHLH Sendromları

Hipopigmentasyonla giden AHL sendromlarında diğer gruptakilerden farklı olarak pariyel okulokutanöz albinizm görülmektedir. En çok bilineni *LYST* genindeki mutasyonlarla ortaya çıkan Chediak-Higashi sendromudur. Bu gen, hücredeki lizozomal trafiği düzenler ve işlevinin bozulması sonucu çeşitli hücrelerde dev granül birikimine, hipopigmentasyona ve hemofagositik lenfohistiyositoza neden olmaktadır (71).

2.2.4.3 Düzenleyici T Hücre Defektleri

T hücre toleransında rol alan düzenleyici T hücreleri (Treg'ler), self-toleransın sürdürülmesinde ve inflamasyon yanıtının sınırlandırılmasında önemli rol oynayan özelleşmiş bir alt sınıftır. Bu hücrelerin gelişiminde önemli rol oynayan *FOXP3* genindeki mutasyonlar,

bu grubun prototip bozukluğu olan IPEX (İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı) sendromuna yol açar. Aynı şekilde, T lenfosit proliferasyonu ve farklılaşmasını baskılayan *CTLA4* ve *LRBA*, otoimmünitenin baskın olduğu benzer hastalık profillerini paylaşırlar, ancak farklı kalıtım modelleri gösterirler. Daha önce grup 2 içinde de bahsedilmiş olan *STAT3* geninin OD LOF mutasyonları Hiper IgE sendromları ile ilişkiliyken, OD GOF mutasyonları erken başlangıçlı çoklu otoimmün hastalıkları ve lenfoproliferasyon ile karakterizedir (67,68).

2.2.4.4 Lenfoproliferasyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Otoimmünite Sendromları

AIRE geni, otoimmüniteyi engellemek ve bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırmasını önlemek için merkezi bir role sahiptir. Bu gen, bağışıklık sistemine "self" antijenleri tanıtarak vücudun kendi dokularına tolerans geliştirmesine yardımcı olur. *AIRE* genindeki bozukluklar, vücudun kendi dokularına karşı bağışıklık yanıtı başlatarak, otozomal resesif kalıtmalı Otoimmün Poliglandüler Sendrom tip 1 (OPS1) veya Otoimmün Poliendokrinopati-Kandidiyazis-Ektodermal Distrofi (APECED) sendromu olarak adlandırılan hastalıklara yol açar. Bu sendromun klasik triadı mukokutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidizm ve adrenal yetmezliktir (72).

2.2.4.5 Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom

Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS) veya ALPS benzeri bozukluklar gibi lenfositlerin kontrolsüz aktivasyonu ve çoğalmasına yol açan Fas/FasL sinyal yolağındaki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkabilir. Fas yolağı, lenfosit apoptozunu düzenleyerek otoimmüniteyi baskılamakta ve bu yolun bozulması otoimmün hastalıklara ve lenfoproliferatif bozukluklara yol açmaktadır. *FAS* geninin germline ve somatik mutasyonları hastalıkta en sık görülen nedenlerdir (73).

2.2.4.6 Kolit ile giden İmmün Disregülasyon Bozuklukları

Kolit ile giden immün disregülasyon sendromları, immün sistemin bağırsaklardaki inflamatuvar yolakların düzenlenmesindeki bozukluklar sonucu çok erken yaşta başlayabilen şiddetli, kronik kolite yol açtığı bir grup hastalığı ifade eder. Bu sendromlardaki kritik unsurlar, inflamatuvar yanıtların bastırılmasında merkezi rol oynayan İnterlökin-10 (IL-10) ve reseptör

IL-10R'dir. Bu genlerdeki mutasyonlar, proteinlerde işlev kaybına yol açarak şiddetli, aralıksız kolit ile karakterize çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığına neden olur. Hastalar genellikle bebeklik döneminde perianal hastalık ve tedaviye dirençli kolit şikayetleriyle başvurumaktadırlar (74).

2.2.4.7 EBV ve Lenfoproliferatif Durumlara Yatkınlık

Epstein-Barr Virüsü (EBV), popülasyonda çok yüksek sıklığa sahip, immünitesi normal kişilerde tipik olarak asemptomatik veya hafif enfeksiyöz mononükleoza neden olan bir herpes grubu virüstür. Ancak belirli genetik defektlere sahip kişilerde, EBV enfeksiyonlarını kontrol eden mekanizmaların bozulması sonucu lenfomalar ve hemofagositik histiositoz (HLH) gibi ciddi lenfoproliferatif hastalıkları tetikleyip yaşamı tehdit edebilir. X'e bağlı kalıtılan *SH2D1A* ve *MAGT1* hariç diğer genler otozomal resesif kalıtım modeline sahiptir (75).

İmmün disregülasyon bozukluklarına yol açan genetik defektlerin genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.18, Tablo 2.19, Tablo 2.20, Tablo 2.21, Tablo 2.22, Tablo 2.23 ve Tablo 2.24'te sunulmuştur (2).

Tablo 2.18. Ailesel Hemofagositik Lenfositüyozis Sendromları (AHLH)

Hastalık	Gen	Kalıtım	Dolaşımdaki T Hücreleri	Dolaşımdaki B Hücreleri	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Özellikler
Perforin eksikliği (FHL2)	<i>PRF1</i>	OR	Artmış aktive T hücreleri	Normal	NK ve CTL aktivitesinin azalması veya olmaması, sitotoksiste	Ateş, HSM, hemofagositik lenfositüyozis (HLH), sitopeniler
UNC13D / Munc13-4 eksikliği (FHL3)	<i>UNC13D</i>	OR				
Sintaksin 11 eksikliği (FHL4)	<i>STX11</i>	OR	Artmış aktive T hücreleri	Normal	NK ve CTL aktivitesi azalmış veya yok (sitotoksiste ve/veya degranülasyon)	Ateş, HSM, HLH, sitopeniler
STXBP2 / Munc18-2 eksikliği (FHL5)	<i>STXBP2</i>	OR/OD				
FAAP24 eksikliği	<i>FAAP24</i>	OR	Artmış aktive T hücreleri	Normal	Otolog EBV'ye dönüşmüş B hücrelerini öldürmede başarısızlık, Normal NK hücre fonksiyonu	EBV aracılı lenfoproliferatif hastalık
SLC7A7 eksikliği	<i>SLC7A7</i>	OR	Normal	Normal	Makrofajların hiper-inflamatuvar yanıtı, Normal NK hücre fonksiyonu	Lizinin protein intoleransı, kanama eğilimi, alveolar proteinozis
RHOG eksikliği	<i>RHOG</i>	OR	Normal	Hafifçe azalmış	NK ve CTL hücre sitotoksitesi bozulmuş	HLH (hemofagositöz, hepatosplenomegali, ateş, sitopeniler, düşük hemoglobin, hipertriglisideremi, yüksek ferritin, sCD25)

CTL= Sitotoksik T lenfosit; HSM= Hepatosplenomegali

Tablo 2.19. Hipopigmentasyonlu AHLH Sendromları

Hastalık	Gen	Kalıtım	Dolaşımdaki T Hücreleri	Dolaşımdaki B Hücreleri	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Özellikler
Chediak-Higashi sendromu	<i>LYST</i>	OR	Artmış aktive T hücreleri	Normal		Parsiyel albinizm, tekrarlayan enfeksiyonlar, ateş, HSM, HLH, dev lizozomlar, nötropeni, sitopeniler, kanama eğilimi, progresif nörolojik disfonksiyon
Griselli sendromu, tip 2	<i>RAB27A</i>	OR	Normal	Normal	Azalmış NK ve CTL aktiviteleri (sitotoksiste ve/veya degranülasyon)	Parsiyel albinizm, ateş, HSM, HLH, sitopeniler
Hermansky-Pudlak sendromu, tip 2	<i>AP3B1</i>	OR	Normal	Normal		Parsiyel albinizm, tekrarlayan enfeksiyonlar, pulmoner fibrozis, artmış kanama, nötropeni, HLH
Hermansky-Pudlak sendromu, tip 10	<i>AP3D1</i>	OR	Normal	Normal		Okülütanöz albinizm, şiddetli nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, nöbetler, işitme kaybı ve nörogelişimsel gerilik
CEBPE neofonksiyonu	<i>CEBPE</i>	OR GOF	Hafif azalma		Otoinflamasyon aktivasyonu / artmış IFN gen ekspresyonu, mutant CEBPE'nin kromatin işgalinde değişiklikler ve transkripsiyonel değişiklikler	Tekrarlayan karın ağrısı, aseptik ateş, sistemik inflamasyon; apse, ülserasyon, enfeksiyonlar, hafif kanama diyatezi

CTL= Sitotoksik T lenfosit; HSM= Hepatosplenomegali;

Tablo 2.20. Düzenleyici T Hücre Defektleri

Hastalık	Gen	Kalıtım	Dolaşımdaki T Hücreleri	Dolaşımdaki B Hücreleri	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Özellikler
IPEX	<i>FOXP3</i>	XL	Normal	Normal	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ düzenleyici T hücrelerinin (Treg'ler) yokluğu (ve/veya bozulmuş fonksiyon)	Otoimmün enteropati, erken başlangıçlı diyabet, tiroidit, otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, egzema, artmış IgE ve IgA
CD25 eksikliği	<i>IL2RA</i>	OR	Normalden azalmış	Normal	Treg hücrelerinin işlev bozukluğu ile birlikte CD4 ⁺ CD25 ⁺ hücrelerinin yokluğu	Lenfoproliferasyon, otoimmünite, in vitro T hücre proliferasyonunda azalma
CD122 eksikliği	<i>IL2RB</i>	OR	Artmış bellek CD8 T hücreleri, azalmış Treg'ler	Artmış bellek B hücreleri	IL2Rβ ekspresyonunda azalma, IL2/IL15'e yanıt olarak düzensiz sinyalleşme; artmış immatür NK hücreleri	Lenfoproliferasyon, lenfadenopati, hepatosplenomegali, otoimmün hemolitik anemi, dermatit, enteropati, hipergranmaglobulinemi, tekrarlayan viral (EBV, CMV) enfeksiyonlar
CTLA4 haployetersizliği (ALPS-V)	<i>CTLA4</i>	OD	Azalmış	Azalmış	Treg hücrelerinin işlev bozukluğu	Otoimmün sitopeniler, enteropati, interstisyel akciğer hastalığı, ekstra lenfoid lenfositik infiltrasyon, tekrarlayan enfeksiyonlar
LRBA eksikliği	<i>LRBA</i>	OR	Normal veya azalmış CD4 sayıları T hücre disregülasyonu	Düşük veya normal B hücre sayısı	Çoğunlukla IgG ve IgA'da azalma	Tekrarlayan enfeksiyonlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, otoimmünite
DEF6 eksikliği	<i>DEF6</i>	OR	Hafif CD4 ve CD8 lenfopenisi	Düşük veya normal B hücre sayısı	Treg fonksiyon bozukluğu	Enteropati, hepatosplenomegali, kardiyomiopati, tekrarlayan enfeksiyonlar
STAT3 GOF mutasyonu	<i>STAT3</i>	OD GOF	Azalmış	Azalmış	STAT3 sinyalizasyonunda artış, Th17 hücre farklılaşmasında artış, lenfoproliferasyon ve otoimmünite. Azalmış Treg'ler ve bozulmuş fonksiyonu	Lenfoproliferasyon, solid organ otoimmünitesi, tekrarlayan enfeksiyonlar
BACH2 eksikliği	<i>BACH2</i>	OD	Progresif T hücre lenfopenisi	Bozulmuş bellek B hücre gelişimi	Kritik bir soy hattı özelleştirme transkripsiyon faktörü için haployetersizlik	Lenfositik kolit, sinopulmoner enfeksiyonlar
FERMT1 eksikliği	<i>FERMT1</i>	OR	Normal	Normal	IgG'nin hücre içi birikimi, Bazal membran altında IgG, IgM, IgA ve C3 birikimi	Doğuştan kabarcıklarla karakterize dermatoz, cilt atrofisi, fotosensitivite, cilt kıvrılgılığı ve pullanma
IKAROS GOF	<i>IKZF1</i>	OD GOF	Normal	Normal/hafif azalmış	Mutant IKAROS'un DNA'ya/hedef genlere artan bağlanması	Çoklu otoimmün özellik (diyabet, kolit, sitopeniler), alerji, lenfoproliferasyon, plazma hücre genişlemesi (IgG4+), Evans sendromu, tekrarlayan enfeksiyonlar

Tablo 2.21. Lenfoproliferasyonun Eşlik Ettiği veya Etmediği Otoimmünite Sendromları

Hastalık	Gen	Kalıtım	Dolaşımdaki T Hücreleri	Dolaşımdaki B Hücreleri	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Özellikler
APECED (APS-1), kandidiyazis ve ektodermal distrofi ile giden otoimmün poliendokrinopati	AIRE	OR/OD	Normal	Normal	AIRE, otoreaktif T hücrelerinin negatif seçimi ve Treg'lerin oluşumu için tinusta kontrol noktası olarak görev yapar	Otoimmünite: hipoparatiroidizm, hipotiroidizm, adrenal yetmezlik, diyabet, gonadal fonksiyon bozukluğu ve diğer endokrin anormallikleri; dış minesi hipoplazisi, alopesi areata, enteropati, pernisyöz anemi; kronik mukokutanöz kandidiyazis
I.TCH eksikliği	ITCH	OR			ITCH eksikliği hem anerji indüksiyonunu hem de oto-reaktif efektör T hücreleri üzerindeki baskıyı etkileyerek otoimmün disregülasyona neden olabilir	Erken başlangıçlı kronik akciğer hastalığı (interstisyel pnömoni), otoimmünite (tiroidit, tip 1 diyabet)
Tripeptidil-Peptidaz II Eksikliği	TPP2	OR	Azalmış	Azalmış	TPP2 eksikliği, erken immün yaşlanma ve immün disregülasyon ile sonuçlanır	Değişken lenfoproliferasyon, şiddetli otoimmün sitopeniler, hipergammaglobulinemi, tekrarlayan enfeksiyonlar
JAK1 GOF	JAK1	OD GOF			Hiperaktif JAK1	HSM, eozinofili, eozinofilik enterit, tiroid hastalığı, zayıf büyüme, viral enfeksiyonlar
Prolidaz eksikliği	PEPD	OR	Normal	Normal	Peptidaz D	Otoantikorlar yaygın, kronik cilt ülserleri, egzema, enfeksiyonlar
SOCS1 haploetersizlik	SOCS1	OD	Azalmış	Azalmış sınıf değiştirilmiş bellek hücreleri	pSTAT1 artışı, Tip I/II IFN imzasının artışı	Erken başlangıçlı şiddetli multisistemik otoimmünite, nötrojeni, lenfopeni, ITP, OIHA, SLE, GN, hepatosplenomegali, psöriazis, artrit, tiroidit, hepatit; tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar. İnkomplet penetrans
PD-1 eksikliği	PDCD1	OR	Çoğunlukla sağlam	Normal	Hasta PKMH'lerde PD-1 eksikliği, mikobakteriyel uyarılara yanıt olarak azalmış IFN γ üretimi	Tüberküloz, otoimmünite (tip 1 diyabet, hipotiroidizm, JIA), ölümcül pulmoner otoimmünite, hepatosplenomegali

GN= Glomerülonefrit; JIA= Juvenil idiyopatik artrit; PKMH= Periferik kan mononükleer hücre

Tablo 2.22. Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS, Canale-Smith sendromu)

Hastalık	Gen	Kalıtım	Dolaşımdaki T Hücreleri	Dolaşımdaki B Hücreleri	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Özellikler
ALPS-FAS	<i>TNFRSF6</i>	OD OR	Artmış TCR αβ+ CD4- CD8- çift negatif (DN) T hücreleri	Normal, düşük bellek B hücreleri	FAS aracılı apoptoz defekti	Splenomegali, adenopatiler, otoimmün sitopeniler, artmış lenfoma riski, IgG ve A normal veya artmış, yükselmiş serum FasL, IL-10, vitamin B12
ALPS-FASLG	<i>TNFSF6</i>	OR	Artmış DN T hücreleri	Normal	FASL aracılı apoptoz defekti	Splenomegali, adenopatiler, otoimmün sitopeniler, SLE, çözünebilir FasL yükselmemiş
ALPS-Kaspaz 10	<i>CASP10</i>	OD	Artmış DN T hücreleri	Normal	Lenfosit apoptozunda bozukluk	Adenopatiler, splenomegali, otoimmünite
ALPS-Kaspaz 8	<i>CASP8</i>	OR	Hafif artmış DN T hücreleri	Normal	Lenfosit apoptozunda ve aktivasyonunda bozukluk	Adenopatiler, splenomegali, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, hipogammaglobulinemi
FADD eksikliği	<i>FADD</i>	OR	Artmış DN T hücreleri	Normal	Lenfosit apoptozunda bozukluk	Fonksiyonel hiposplenizm, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, tekrarlayan ensefalopati atakları ve karaciğer disfonksiyonu

Tablo 2.23. Kolit ile giden İmmün Disregülasyon Bozuklukları

Hastalık	Gen	Kalıtım	Dolaşımdaki T Hücreleri	Dolaşımdaki B Hücreleri	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Özellikler
IL-10 eksikliği	<i>IL10</i>	OR	Normal	Normal	Fonksiyonel IL-10 sekresyonu yok	İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), folikülit, tekrarlayan solunum yolu hastalıkları, artrit
IL-10R eksikliği	<i>IL10RA</i> <i>IL10RB</i>	OR OR	Normal Normal	Normal	Lökositler IL-10'a yanıtız Lökositler IL-10, IL-22, IL-26, IL-28A, IL-28B ve IL-29'a yanıtız	İBH, folikülit, tekrarlayan solunum yolu hastalıkları, artrit, lenfoma
NFAT5 haploetersizliği	<i>NFAT5</i>	OD	Normal	Normal	Bellek B hücreleri ve plazmoblastlarda azalma	İBH, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
TGFB1 eksikliği	<i>TGFB1</i>	OR	Normal	Normal	Anti-CD3'e yanıt olarak T hücre proliferasyonunda azalma	İBH, immün yetmezlik, tekrarlayan viral enfeksiyonlar, mikrosefali ve ensefalopati
RIPK1 eksikliği	<i>RIPK1</i>	OR	Azalmış	Normal/Azalmış	MAPK ve NFκB yollarının aktivasyonunda azalma	Tekrarlayan enfeksiyonlar, erken başlangıçlı İBH, progresif poliartrit
ELF4 eksikliği	<i>ELF4</i>	XL	Normal	Normal	Hiperinflamatuvar makrofajlar	Erken başlangıçlı İBH/mukoza otoinflamasyon, ateş, ülsörler, IL-1, TNF veya IL-12p40 blokajına yanıt

Tablo 2.24. EBV ve Lenfoproliferatif Durumlara Yatınlık

Hastalık	Gen	Kalıtım	Dolaşımdaki T Hücreleri	Dolaşımdaki B Hücreleri	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Özellikler
SAP eksikliği (XLP1)	SH2D1A	XL	Normal veya artmış aktive T hücreleri	Azalmış bellek B hücreleri	Azalmış NK hücre ve CTL sitotoksik aktivitesi	EBV enfeksiyonun tetiklediği klinik ve immünolojik özellikler: HLH, lenfoproliferasyon, aplastik anemi, lenfoma, hipogammaglobulinemi, iNKT hücre yokluğu
XIAP eksikliği (XLP2)	XIAP	XL	Normal veya artmış aktive T hücreleri, düşük/normal iNK T hücreleri	Normal veya azalmış bellek B hücreleri	T hücrelerinin CD95'e karşı apoptoza duyarlılığının artması ve aktivasyon kaynaklı hücre ölümünün artması (AICD)	EBV enfeksiyonu, splenomegali, lenfoproliferasyon, HLH, kolit, İBH, hepatit, düşük iNKT hücreleri
CD27 eksikliği	CD27	OR	Normal	Bellek hücreleri yok	Hipogammaglobulinemi, bazı aşılarla/enfeksiyonlara karşı zayıf antikor yanıtları	EBV enfeksiyonunun tetiklediği özellikler, HLH, aplastik anemi, düşük iNKT hücreleri, B lenfoma
CD70 eksikliği	CD70	OR	Normal sayı, düşük Treg, zayıf aktivasyon ve fonksiyon	Azalmış bellek B hücreleri	Hipogammaglobulinemi, bazı aşılarla/enfeksiyonlara karşı zayıf antikor yanıtları	EBV yatınlığı, Hodgkin lenfoma, bazı hastalarda otoimmünite
CTPS1 eksikliği	CTPS1	OR	Normalden düşüğe, ancak azalmış aktivasyon, proliferasyon	Azalmış bellek B hücreleri	Normal/yüksek IgG, yetersiz antijen proliferasyonu	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar (EBV, VZV), lenfoproliferasyon, B hücre non-Hodgkin lenfoma
CD137 eksikliği (41BB)	TNFRSF9	OR	Normal	Normal	Düşük IgG, düşük IgA, Azalmış proliferasyon, T hücrelerine bağımlı ve T hücrelerinden bağımsız antijenlere zayıf yanıt, azalmış T hücre proliferasyonu, IFN γ sekresyonu, sitotoksikite	EBV lenfoproliferasyonu, B hücre lenfoma, kronik aktif EBV enfeksiyonu
RASGRP1 eksikliği	RASGRP1	OR	Zayıf aktivasyon, proliferasyon, motilite; azalmış naif T hücreleri	Zayıf aktivasyon, proliferasyon, motilite	Normal IgM, IgG, artmış IgA	Tekrarlayan pnömoni, herpes virüsü enfeksiyonları, EBV'ye bağlı lenfoma, Azalmış NK hücre fonksiyonu
RLTPR eksikliği	CARMIL2	OR	Normal sayı, yüksek CD4, artmış naif CD4+ ve CD8+, düşük Treg ve MAIT, zayıf CD28 kaynaklı fonksiyon	Normal B hücreleri, düşük bellek B hücreleri	Normalden düşüğe, zayıf T-bağımlı antikor yanıtı	Tekrarlayan bakteriyel, fungal ve mikobakteriyel enfeksiyonlar, viral sigiller, molluscum ve EBV lenfoproliferatif ve diğer maligniteler, atopi
X-bağılı magnezyum EBV ve neoplazi (XMEN)	MAGT1	XL	Düşük CD4, Düşük yeni timik göç eden hücreler, ters CD4/CD8 oranı, azalmış MAIT hücreleri, CD3'e zayıf proliferasyon	Normal ancak azalmış bellek B hücreleri	Progresif hipogammaglobulinemi Düşük NK hücre ve CTL sitotoksik aktivitesi NKGD2 ekspresyonunda bozukluk	EBV enfeksiyonu, lenfoma, viral enfeksiyonlar, solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyonları, Glikolizasyon defektleri
PRKCD eksikliği	PRKCD	OR	Normal	Azalmış bellek B hücreleri, yüksek CD5 B hücreleri	B hücrelerinde apoptotik defekt	Tekrarlayan enfeksiyonlar, EBV kronik enfeksiyonu, lenfoproliferasyon, SLE benzeri otoimmünite (nefrotik ve antifosfolipid sendromları), düşük IgG
TET2 eksikliği	TET2	OR	Artmış CD4-/CD8- hücreleri	Düşük bellek B hücreleri	DNA hipermetilasyonu, FAS aracılı apoptozda bozukluk	ALPS-benzeri enfeksiyonlar, tekrarlayan viral enfeksiyonları, EBV viremi, lenfadenopati, hepatosplenomegali, otoimmünite, B lenfoma, büyüme geriliği, gelişimsel gecikme

iNKT= indüklenabilir Natirel Killer T hücreleri; MAIT= mukoza ilişkili invariant T hücreleri; CTL= Sitotoksik T lenfosit

2.2.5 Fagositer Sistem Bozuklukları

Fagositer sistem bozuklukları, immün sistemdeki fagositlerin (nötrofiller, makrofajlar ve monositler gibi) mikroorganizmaları etkili bir şekilde yok edememesi sonucunda ortaya çıkan hastalıklardır. Fagositler, doğal immün sistemin temel bileşenlerinden biri olarak, bakterileri, mantarları ve diğer patojenleri fagositoz yoluyla ortadan kaldırır. Fagositer defektler, tekrarlayan, ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlığa neden olabilir ayrıca bu durum, enfeksiyonun şiddeti nedeniyle genellikle çocukluk döneminde kendini gösterir, ancak yetişkinliğe kadar tanı alamayabilirler. Bu grup hastalıklar içinde konjenital nötropeni, kronik granümatöz hastalık ve lökosit adezyon defekti en sık görülenlerdir (76).

2.2.5.1 Konjenital Nötropeniler

Popülasyon çalışmaları, çocukluk çağına nötropeninin çok yaygın olduğunu göstermiştir. Farklı kökenlerde %1-10 arasında değişen sıklık bildirilirken, genetik nedenli nötropeninin %0.01 gibi bir prevalansı olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda genetik nedenli nötropeni hastalarını tespit edebilmek için çeşitli klinik algoritmalar kullanılması önerilmektedir (77).

Genetik nedenli nötropeninin iki ana tipi bulunmaktadır: siklik nötropeni ve ağır konjenital nötropeni (SCN). Siklik nötropenide, nötrofil sayıları belirli aralıklarla, tipik olarak 21 günlük periyotlarla dalgalanır. Buna karşılık, SCN'de nötrofil sayıları sürekli olarak düşüktür ($<500/\text{mm}^3$) ve ağır bakteriyel enfeksiyonlar erken dönemde başlar. Ayrıca, SCN'de kemik iliğinde promyelositik olgunlaşmanın durması, uzun vadede miyelodisplastik sendrom (MDS) veya akut miyeloid lösemi (AML) gibi ciddi hematolojik malignitelere ilerleme riskiyle karşı karşıya kalmasına sebep olur. *ELANE* genindeki heterozigot mutasyonlar, neredeyse tüm siklik nötropeni vakalarının yanı sıra SCN vakalarının çoğuna neden olur. Nötropeni genellikle ciddi ve ölümcül sonuçlar doğurabileceğinden, bu tür germ hattı mutasyonları sıklıkla de novo olarak ortaya çıkar. SCN'ye ayrıca *HAX1*, *GFII* ve *G6PC3* gibi 20'ye yakın gendeki hem otozomal resesif hem de dominant kalıtım modeli gösteren mutasyonlar hastalığa neden olabilmektedir (78).

2.2.5.2 Motilite Defektleri

Lökosit Adezyon Eksikliği (LAD), lökositlerin (özellikle nötrofillerin) endotele yapışma ve endotelden enfeksiyon veya yaralanma bölgelerine göç etme kabiliyetindeki

kusurlarla karakterize bir grup nadir genetik bozukluktur. Her biri farklı genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan üç ana LAD tipi vardır ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, zayıf yara iyileşmesi ve özellikle yüksek beyaz kan hücresi sayılarına rağmen püy oluşumunun olmaması gibi ortak klinik özellikleri paylaşırlar. Doğumdan sonra göbek kordonunun geç ayrılmasıyla karakterize en sık formu olan LAD1’de, $\beta 2$ integrinlerin alt birimini (CD18) kodlayan *ITGB2* genindeki mutasyonlar bulunur. Bu integrinler, lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasına ve ardından enfeksiyon bölgelerine göç etmesini sağlamaktadır (79,80).

2.2.5.3 Respiratuar Burst Defektleri

Kronik granümatöz hastalık (KGH), fagositlerin fonksiyon bozukluğuna bağlı ortaya çıkan bir genetik hastalıktır. Hastalık, fagositlerin mikroorganizmalara karşı mücadele için gerekli olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde rol alan NADPH oksidaz enzim kompleksindeki bozukluklardan kaynaklanır. Bu kompleks, patojenleri yok etmek için hücrelerin oksidatif patlama (respiratoy burst) üretmesini sağlar. Bu enzim kompleksini oluşturan genlerdeki mutasyonlar ROS üretimini bozar ve bunun sonucunda hastalar şiddetli, tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla birlikte hastalığa adını veren granülom oluşumlarıyla seyrederek. KGH, X’e bağlı ve otozomal resesif kalıtım paterni gösterir. En sık görülen formu, X’e bağlı olan gp91^{phox} ‘i kodlayan *CYBB* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (81,82).

Fagositer sistem bozukluklarına neden olan genetik defektlerin genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.25, Tablo 2.26, Tablo 2.27 ve Tablo 2.28’te sunulmuştur (2).

Tablo 2.25. Konjenital Nötropeniler

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
Elastaz Eksikliği (Şiddetli konjenital nötropeni [SCN] tip 1)	<i>ELANE</i>	OD	N	Miyeloid farklılaşma	MDS/lösemiye yatkınlık, Şiddetli konjenital nötropeni veya siklik nötropeni
GFI1 eksikliği (SCN2)	<i>GFI1</i>	OD	N	Miyeloid farklılaşma	B/T lenfopeni
HAX1 eksikliği (Kostmann Hastalığı [SCN3])	<i>HAX1</i>	OR	N	Miyeloid farklılaşma	HAX1 izoformlarının her ikisinde de defekt olan hastalarda kognitif ve nörolojik defektler, MDS/lösemiye yatkınlık
G6PC3 eksikliği (SCN4)	<i>G6PC3</i>	OR	N	Miyeloid farklılaşma, kemotaksis, Oksijen üretimi	Yapısal kalp defektleri, ürogenital anormallikler, iç kulakta sağırılık, ve gövde ve uzuvlarda venöz anjiyektazi
VPS45 eksikliği (SCN5)	<i>VPS45</i>	OR	N	Miyeloid farklılaşma, migrasyon	Ekstramedüller hematopoez, kemik iliği fibrosisi, nefromegali
Glikojen depolama hastalığı tip 1b	<i>G6PT1</i>	OR	N + M	Miyeloid farklılaşma, kemotaksis, Oksijen üretimi	Açlık hipoglisemisi, laktik asidoz, hiperlipemi, hepatomegali
X'e bağlı nötropeni/miyelodisplazi	<i>WAS</i>	XL GOF	N + M	Farklılaşma, mitoz. WASp'nin GTPaz bağlama alanında GOF mutasyonlarından elde edilen sonuçlar	Nötropeni, myeloid matürasyon arresti, monositopeni, değişken lenfoid anormallikler
P14/LAMTOR2 eksikliği	<i>LAMTOR2</i>	OR	N + M	Endozomal biyogenez	Nötropeni, Hipogammaglobulinemi, CD8 sitotoksitesisi azalmış, parsiyel albinizm, büyüme geriliği
Barth Sendromu (3-Metilglutakonik asidüri tip II)	<i>TAZ</i>	XL	N + L + Mel	Mitokondriyal fonksiyon	Kardiyomiopati, miyopati, büyüme geriliği, nötropeni
Cohen sendromu	<i>VPS13B</i>	OR	N	Miyeloid farklılaşma	Dismorfizm, zihinsel gerilik, obezite, sağırılık, nötropeni
Clericuzio sendromu (Poikiloderma ile nötropeni)	<i>USB1</i>	OR	N	Miyeloid farklılaşma	Retinopati, gelişimsel gecikme, yüz dismorfizmi, poikiloderma
JAGN1 eksikliği	<i>JAGN1</i>	OR	N	Miyeloid farklılaşma	Miyeloid matürasyon arresti, osteopeni
3-Metilglutakonik asidüri	<i>CLPB</i>	OR	N	Miyeloid farklılaşma, Mitokondriyal protein	Nörobilişsel gelişimsel anormallikler, mikrosefali, hipoglisemi, hipotoni, ataksi, nöbetler, kataraktlar, İUGR
G-CSF reseptör eksikliği	<i>CSF3R</i>	OR	N	Stres granülopoezi bozulmuş	
SMARCD2 eksikliği	<i>SMARCD2</i>	OR	N	Kromatin yeniden modelleme, miyeloid farklılaşma ve nötrofil fonksiyon defekti	Nötropeni, gelişimsel anormallikler, kemik, hematopoetik kök hücreler, myelodisplazi
Spesifik granül eksikliği	<i>CEBPE</i>	OR	N	Terminal matürasyon ve global disfonksiyon	Nötropeni, Bilobe nükleuslu nötrofiller
Shwachman-Diamond Sendromu	<i>SBDS</i>	OR	N	Nötrofil matürasyonu, kemotaksis, ribozomal biyogenez	Pansitopeni, ekzokrin pankreas yetmezliği, kondrodisplazi,
	<i>DN4JC21</i>	OR	N+ HKH		Pansitopeni, ekzokrin pankreas yetmezliği,
	<i>EFL1</i>	OR	N+ HKH		
HYOU1 eksikliği	<i>HYOU1</i>	OR	N	Katlanmamış protein yanıtı	Hipoglisemi, inflammatuar komplikasyonlar
SRP54 eksikliği	<i>SRP54</i>	OD	N	Endoplazmik retikulum'a protein aktarımı, miyeloid farklılaşma ve nötrofil fonksiyon defekti	Nötropeni, ekzokrin pankreatik yetersizlik
CXCR2 eksikliği	<i>CXCR2</i>	OR	N	Hasta hücrelerde CXCR2'nin azalmış ekspresyonu ve CXCL8'e yanıtların bozulması	Şiddetli nötropeni, miyelokatheksi, tekrarlayan dış eti iltihabı, ağız ülserleri, hipergammaglobulinemi

N=Nötrofi; M=Monosit; Mel= Melanosit; L=Lenfosit; HKH= Hematopoetik kök hücre; IUGR= İntrauterin gelişme geriliği

Tablo 2.26. Motilite Defektleri

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
Lökosit adhezyon eksikliği tip 1 (LAD1)	<i>ITGB2</i>	OR	N + M + L + NK	Adhezyon, Kemotaksis, Endositoz, T/NK sitotoksitesi	Gecikmiş göbek kordonu ayrılması, deri ülserleri, periodontit, lökositoz
Lökosit adhezyon eksikliği tip 2 (LAD2)	<i>SLC35C1</i>	OR	N + M	Rolling, kemotaksis	Hafif LAD tip 1 özellikleri ile birlikte h-h-kan grubu, büyüme geriliği, gelişimsel gecikme
Lökosit adhezyon eksikliği tip 3 (LAD3)	<i>FERMT3</i>	OR	N + M + L + NK	Adhezyon, Kemotaksis,	LAD tip 1 + kanama eğilimi
Rac2 eksikliği	<i>RAC2</i>	OD LOF	N	Adhezyon, kemotaksis, Oksijen üretimi	Zayıf yara iyileşmesi, lökositoz
β aktin eksikliği	<i>ACTB</i>	OD	N+M	Motilite	Zihinsel gerilik, kısa boy
Lokalize juvenil periodontit	<i>FPRI</i>	OR	N	Formilpeptid indüklenmiş kemotaksis	Sadece periodontit
Papillon-Lefèvre Sendromu	<i>CTSC</i>	OR	N + M	Kemotaksis	Periodontit, bazı hastalarda palmoplantar hiperkeratoz
WDR1 eksikliği	<i>WDR1</i>	OR	N	Yayılma, kemotaksis	Hafif nötropeni, zayıf yara iyileşmesi, şiddetli stomatit, nötrofil nükleus herniasyonu
Kistik fibrozis	<i>CFTR</i>	OR	Sadece M	Kemotaksis	Solunum yolu enfeksiyonları, pankreas yetmezliği, artmış ter kloridi
MKL1 eksikliğine bağlı kombine immün eksikliği ile giden nötropeni	<i>MKL1</i>	OR	N + M + L + NK	Sitoskeletal ekspresyonunda bozulma	Hafif trombositopeni

N=Nötrofil; M=Monosit; L=Lenfosit; NK=Natirel Killer

Tablo 2.27. Respiratuar Burst Defektleri

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
X-bağı kronik granülomatöz hastalık (KGH), gp91phox	<i>CYBB</i>	XL	N + M	Öldürme (kusurlu oksijen üretimi)	Enfeksiyonlar, otoinflamatuvar fenotip, İBH, Bitişik Kell lokusuna uzanan delesyonları olan hastalarda McLeod fenotipi
	<i>CYBA</i>				
	<i>CYBC1</i>				
	<i>NCF1</i>	OR			
	<i>NCF2</i>				
Otozomal resesif KGH	<i>NCF4</i>				Enfeksiyonlar, otoinflamatuvar fenotip
G6PD eksikliği sınıf I	<i>G6PD</i>	XL	N	Azalmış oksijen üretimi	Enfeksiyonlar

İBH= İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı; N=Nötrofil; M=Monosit

Tablo 2.28. Diğer Non-Lenford Defektler

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
GATA2 eksikliği	<i>GATA2</i>	OD	Monositler + periferik DH	Multi-lineage (Çoklu soy) sitopenileri	Mikobakterilere, HPV'ye, histoplazmoza, alveolar proteinozise yatkınlık, MDS/AML/CMMML, lenfödem
Pulmoner alveolar proteinozis	<i>CSF2R4</i>	XL (psödotosomal mutasyonlar)	Alveolar makrofajlar	GM-CSF sinyalizasyonu	Alveolar proteinozis
	<i>CSF2RB</i>	OR			

DC=Dendritik hücre, CMMML= Kronik miyelomonositik lösemi; GM-CSF= Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

2.2.6 Doğal İmmünite Bozuklukları

2.2.6.1 Mikobakteriyel Hastalığa Mendelyen Duyarlılık (MSMD)

Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyen duyarlılık (MSMD), *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) aşıları ve çevresel mikobakteriler gibi zayıf virülan mikobakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı seçici bir yatkınlıkla karakterize nadir bir genetik bozukluktur. MSMD, mikobakteriyel enfeksiyonların kontrolünde kritik olan IL-12/IFN-gamma yolunu etkileyen genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. En yaygın nedeni *IL12RB1* genindeki mutasyonlardır ve vakaların neredeyse yarısında görülebilir. IL-12R β 1, T ve NK hücreleri tarafından interferon gamma (IFN-gamma) üretimini uyaran sitokinler olan hem IL-12 hem de IL-23 için reseptörün bir bileşenidir. Eksikliği, bu sinyal yolunu bozarak IFN-gamma üretiminin azalmasına ve mikobakteriyel enfeksiyonların kontrolünün bozulmasına neden olur (83,84). *IFNGR1* veya *IFNGR2*'deki mutasyonlar, hücrelerin IFN-gamma sinyaline yanıt vermesi için gerekli olan IFN-gamma reseptörünü bozarlar. Bu eksiklik, mikobakteriler dahil olmak üzere hücre içi patojenleri öldürmek için makrofajları aktive etme yeteneğini ciddi şekilde bozmaktadır. Bu mutasyonlar tam veya kısmi eksikliklerle sonuçlanabilir; tam eksiklik daha şiddetlidir ve tipik olarak erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır (83).

2.2.6.2 Epidermodisplazi verrüsiformis (HPV)

Epidermodisplazi verrüsiformis (EV), insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonlarına, özellikle de beta tiplerine karşı aşırı duyarlılıkla giden nadir bir genetik bozukluktur. Erken yaşta cilt kanserlerinin gelişmesi dikkate değer bir özelliğidir. HPV enfeksiyonlarının neden olduğu siğil ve makül gibi lezyonlar güneş ışığına maruz kalması sonucu özellikle skuamöz hücreli kanser (SCC) gibi kutanöz malignitelere dönüşüm riski içerir. EV'nin genetik temelinde *EVER1* (*TMC6*) ve *EVER2* (*TMC8*) genleri önemli bir rol oynar. Bu genler, belirli HPV suşlarının replikasyon kontrolünü sağlayan proteinleri kodlarken, mutasyonlar nedeniyle işlevsiz kalması sonucu kalıcı enfeksiyonlara ve cilt kanseri riskinin artmasına sebep olur (85). WHIM sendromu (Siğiller, Hipogamaglobulinemi, Enfeksiyonlar, Miyelokateksis), *CXCR4* genindeki mutasyonların neden olduğu nadir bir primer immün yetmezlik bozukluğudur. Bu gendeki işlev kazancı mutasyonu, bağışıklık hücreleri arasındaki trafiği bozarak nötrofillerin kemik iliğinde tutulduğu ve periferik nötropeniye yol açan bir durum olan miyelokateksise neden olur. T ve B hücrelerinin göçünün bozulması hipogamaglobulinemiye, bu durum da enfeksiyonlara karşı savunmanın zayıflamasına neden olur. En sık görülen enfeksiyonlar da

HPV ile ilişkili olan siğillerdir. HPV'ye karşı duyarlılık bu sendromda da vardır ve SCC gibi HPV ilişkili kanserler gelişebilir (86).

2.2.6.3 Şiddetli Viral Enfeksiyonlara Yatkınlık

Viral enfeksiyonlar farklı bireylerde farklı semptomlarla gelebilir, kimileri hafif semptomlar görülürken, kimi hastalarda ciddi ve yaşamı tehdit eden durumlar gelişebilir. Genetik yatkınlık bu eşitsizlikte önemli bir rol oynamaktadır ve STAT, IRF ve IFNAR gibi immün regülatör genlerdeki mutasyonlar, şiddetli viral enfeksiyonlara karşı artan bir duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir (87). *STAT1* geni, viral replikasyonu kontrol etmede gerekli olan interferonların sinyalizasyonunda görev alır. Otozomal resesif bir bozukluk olan tam *STAT1* eksikliği, hem IFN- α/β , hem de IFN- γ 'ya karşı hücresel tepkileri ortadan kaldırarak ciddi viral ve hücre içi bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığa yol açar (88). IRF7 ve IRF9, erken antiviral savunmaların kurulmasında kritik öneme sahip olan tip I IFN yanıtlarına aracılık eden transkripsiyon faktörleridir. Bu durum, özellikle erken IFN sinyallerinin viral replikasyonu kontrol etmede önemli olan influenza gibi enfeksiyonlarda kritiktir. Bu nedenle bu genlerdeki mutasyonlar, şiddetli influenza enfeksiyonları ile ilişkilendirilebilir (87).

2.2.6.4 Herpes Simpleks Ensefalitleri (HSE)

Herpes simpleks ensefaliti (HSE), başta HSV-1 olmak üzere Herpes Simpleks Virüsünün (HSV) neden olduğu, santral sinir sistemini (SSS) etkileyen, beyin dokusunda inflamasyona ve nekroza yol açan ciddi bir viral enfeksiyondur. HSV-1 genel popülasyonda yaygın olmasına rağmen, küçük bir yüzdede HSE gelişmektedir. Bu durum, HSE'ye yatkınlık yaratan durumların olduğunu göstermektedir. Araştırmalar, özellikle interferon sinyali ve antiviral savunmada yer alan doğal immünite yolaklarının, beyindeki HSV enfeksiyonunu kontrol etmede kritik öneme sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu yolaklarda rol oynayan genlerdeki mutasyonlar, immün yanıtın bozulmasına ve virüsün daha ciddi bir hasar ortaya çıkarmasına izin verir. Toll-like reseptör (TLR) 3 HSV dahil olmak üzere birçok virüsün çift sarmallı RNA yapısının tanınmasında kilit bir rol oynar. TLR3 bu viral RNA'yı tanıdıktan sonra interferonların üretimini indükleyerek güçlü bir antiviral yanıtın oluşmasını aktive eder. Özellikle SSS'de etkin görev alan bu gendeki mutasyonlar, bu tepkilerin oluşmamasına yol açarak vücudu ensefalite karşı savunmasız bırakmaktadır (87,89).

2.2.6.5 Mukokutanöz Kandidiyazise ve İnvaziv Fungal Hastalıklara Yatkınlık

Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis (KMK), özellikle *Candida* türleri ile kalıcı ve tekrarlayan mantar enfeksiyonları ile karakterize, deri, tırnak ve mukozayı etkileyen bir primer immün yetmezliktir. Bu enfeksiyonlar genellikle standart antifungal tedavilere dirençli olurlar. CARD9 yolağı, mantar enfeksiyonlarını tespit etmede çok önemli bir role sahiptir. CARD9 eksikliğinde tekrarlayan mukokutanöz kandidiyazis kliniğinin yanında invaziv mantar enfeksiyonları da sıklıkla ortaya çıkabilir. IL-17 sitokin ailesi de, mantar patojenlerine karşı mukozal bağışıklıkta merkezi bir roldedir. IL17F, *Candida* enfeksiyonlarına karşı savunma için gerekli olan Th17 hücreleri tarafından üretilir. IL-17F, IL-17 reseptörüne bağlanarak patojenlere karşı savunmaya yardımcı olan proinflamatuvar sitokinleri ve antimikrobiyal peptitlerin salınımını tetikler. Bu genlerdeki mutasyonlar, antifungal savunmayı zayıflatıp KMK oluşumuna neden olmaktadır (90,91). *STAT1* genindeki GOF mutasyonları, IL-17 ve IFN-gamma üretiminde azalmaya neden olarak Th1 ve Th17 yanıtlarında bir kusur oluşturabilir. Böylece KMK, çeşitli bakteri-mantar enfeksiyonları ve otoimmün bozukluklar gibi fenotiplere yol açmaktadır (92).

2.2.6.6 Bakteriyel Duyarlılıkla giden TLR Sinyal Yolu Eksikliği

TLR sinyal yolları, mikrobiyal enfeksiyonları tespit ederek ve inflamatuvar yanıtları başlatarak doğal immünite sisteminde çok merkezi bir rol oynar. Bu yolaklarda, özellikle *IRAK4* ve *MYD88*'deki mutasyonları içeren bir eksiklik, özellikle *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* gibi piyojenik bakterilere karşı ciddi bakteriyel duyarlılığa yol açabilmektedir. TLR'ler, istilacı mikroorganizmalardan gelen patojenle ilişkili moleküler kalıpları tanır ve inflamatuvar tepkileri tetikleyen hücre içi sinyal kaskadlarını aktive eder. *IRAK4* ve *MYD88* bu sinyal yollarındaki anahtar moleküllerdir. NF- κ B ve MAPK yollarını aktive ederek inflamatuvar sitokinlerin üretilmesini sağlamaktadırlar. Eksiklikleri, bakteriyel enfeksiyonlara karşı bozulmuş bir bağışıklık yanıtı ortaya çıkartıp tekrarlayan, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olmaktadır (93).

Doğal immünite bozukluklarına neden olan genetik defektlerin genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.29, Tablo 2.30, Tablo 2.31, Tablo 2.32, Tablo 2.33, Tablo 2.34, Tablo 2.35, Tablo 2.36 ve Tablo 2.37'de sunulmuştur (2).

Tablo 2.29. Mikobakteriyel Hastalığa Mendelyen Duyarlılık (MSMD)

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
IL-12 ve IL-23 reseptör $\beta 1$ zincir eksikliği	<i>IL12RB1</i>	OR	L + NK	IFN- γ sekresyonu	Mikobakteri ve Salmonella'ya duyarlılık
IL-12p40 (IL-12 ve IL-23) eksikliği	<i>IL12B</i>	OR	M		
IL-12R $\beta 2$ eksikliği	<i>IL12RB2</i>	OR	L + NK		
IL-23R eksikliği	<i>IL23R</i>	OR	L + NK		
IFN- γ reseptör 1 eksikliği	<i>IFNGR1</i>	OR	M + L	IFN- γ bağlanma ve sinyal iletimi	
		OD	M + L		
IFN- γ reseptör 2 eksikliği	<i>IFNGR2</i>	OR	M + L	IFN- γ sinyal iletimi	
STAT1 eksikliği	<i>STAT1</i>	OD LOF	M + L		
Makrofaj gp91 phox eksikliği	<i>CYBB</i>	XL	Sadece Makrofaj	Öldürme (Kusurlu oksijen üretimi)	Mikobakterilerin izole duyarlılığı
IRF8 eksikliği	<i>IRF8</i>	OD	M + L	cDC'ler ve Th1 hücrelerinin gelişiminde bozulma	Mikobakteri'ye duyarlılık
		OR	M	Dolaşımdaki monosit ve DC eksikliği, bazı hastalarda bildirilen azalmış NK hücre sayısı ve fonksiyonu	Mikobakteri ve EBV'yi içeren diğer enfeksiyon ajanlarına duyarlılık
SPPL2a eksikliği	<i>SPPL2A</i>	OR	M + L	cDC'ler ve Th1 hücrelerinin gelişiminde bozulma	Mikobakteri ve Salmonella'ya duyarlılık
Tyk2 eksikliği	<i>TYK2</i>	OR	M + L	IL-10, IL-12, IL-23 ve tip 1 IFN'lere hücrel yanıtın bozulması	İntraselüler bakterilere (Mikobakteri, Salmonella) ve virüslere duyarlılık
P1104A TYK2 homozigosite	<i>TYK2</i>	OR	L	IL-23'e hücrel yanıtın bozulması	MSMD veya tüberküloz
ISG15 eksikliği	<i>ISG15</i>	OR		IFN- γ üretim kusuru	Mikobakteri'ye (BCG) duyarlılık, beyin kalsifikasyonu
ROR γt eksikliği	<i>RORC</i>	OR	L + NK	İşlevsel ROR γt proteininin eksikliği, IFN- γ üretimi kusuru, IL-17A/F üreten T hücrelerinin tamamen yokluğu	Mikobakteri ve Candida'ya duyarlılık
JAK1 eksikliği	<i>JAK1</i>	OR LOF	N + L	Sitokinlere karşı azalmış JAK1 aktivasyonu, IFN- γ üretiminde azalma	Mikobakteri ve virüslere duyarlılık, ürotelyal karsinom
T-bet eksikliği	<i>TBX21</i>	OR	L	$\gamma \delta$ T hücreleri, MAIT hücreleri, iNKT hücreleri, NK hücreleri ve CD4+ T hücreleri tarafından IFN- γ ve TNF- α üretiminde azalma	Mikobakteri'ye duyarlılık
IFN- γ eksikliği	<i>IFNG</i>	OR	L	T ve NK hücrelerinde IFN- γ üretimi yok	Mikobakteri'ye duyarlılık

cDC=klasik dentritik hücre; M=Monosit; MAIT= mukoza ilişkili invariant T hücre; iNKT= indüklenabilir Nattirel Killer T hücresi

Tablo 2.30. Epidermodisplazi verruciformis (HPV)

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
EVER1 eksikliği	<i>TMC6</i>				
EVER2 eksikliği	<i>TMC8</i>	OR	Keratinositler	EVER1, EVER2 ve CIB1 keratinositlerde kompleks oluşturur	İnsan papillomavirus (HPV) (grup B1) enfeksiyonları ve cilt kanseri (tipik EV)
CIB1 eksikliği	<i>CIB1</i>				
WHIM Sendromu	<i>CXCR4</i>	OD	Lökositler	CXCR4 kemokin reseptörünün CXCL12 (SDF-1) ligandına yanıtı artar	Sigiller (HPV) enfeksiyonu, nötropeni, düşük B hücre sayısı, hipogammaglobulinemi

Tablo 2.31. Şiddetli Viral Enfeksiyonlara Yatkınlık

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
STAT1 eksikliği	<i>STAT1</i>	OR LOF	Lökositler ve diğer hücreler	STAT1 bağımlı IFN- α/β ve λ yanıtları	Şiddetli viral enfeksiyonlar, mikobakteriyel enfeksiyon
STAT2 eksikliği	<i>STAT2</i>	OR	Lökositler ve diğer hücreler	STAT2 bağımlı IFN- α/β ve λ yanıtları	Şiddetli viral enfeksiyonlar (yaygın aşı suşu kızamığı)
IRF9 eksikliği	<i>IRF9</i>	OR	Lökositler ve diğer hücreler	IRF9 ve ISGF3 bağımlı IFN- α/β ve λ yanıtları	
IRF7 eksikliği	<i>IRF7</i>	OR	Lökositler, plazmasitoid dendritik hücreler, hematopoetik olmayan hücreler	IFN- α , β ve γ üretimi ve IFN- λ üretimi	Şiddetli influenza enfeksiyonları
IFNAR1 eksikliği	<i>IFNAR1</i>	OR	Lökositler ve diğer hücreler	IFNAR1 bağımlı IFN- α/β yanıtı	Sarı Humma aşısı ve Kızamık aşısı nedeniyle şiddetli hastalık
IFNAR2 eksikliği	<i>IFNAR2</i>	OR	Geniş kapsamlı	IFNAR2 bağımlı IFN- α/β yanıtı	Şiddetli viral enfeksiyonlar (yaygın aşı suşu kızamığı, HHV6)
CD16 eksikliği	<i>FCGR3A</i>	OR	NK hücreleri	NK hücre fonksiyonu değişimi	Şiddetli herpes virüs enfeksiyonları, özellikle VZV, EBV, HHV6
MDA5 eksikliği	<i>IFIH1</i>	OR LOF	Geniş kapsamlı	Viral tanıma ve IFN indüksiyonu	Rhinovirüs ve diğer RNA virüsleri
NOS2 eksikliği	<i>NOS2</i>	OR	Myeloid hücreler	Mutant NOS2 nitrik oksit üretimini indükleyemez	CMV kaynaklı hastalığa karşı ciddi (ölümcül) duyarlılık, CMV'ye sekonder pnömosit pnömoni, diğer herpes virüsleri (EBV, VZV, HSV) ile enfeksiyona karşı sağlam yanıtlar
ZNFX1 eksikliği	<i>ZNFX1</i>	OR	Geniş kapsamlı	Poli I/Cye yanıt olarak ISG artmış	RNA/DNA virüslerinin ve mikobakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlar; karaciğer, beyin, böbrek ve akciğerleri etkileyen erken başlangıçlı şiddetli inflamasyon, virüslerin tetiklediği inflamatuvar ataklar, hepatosplenomegali, lenfadenopati,
RNA polimeraz III eksikliği	<i>POLR3A</i> <i>POLR3C</i> <i>POLR3F</i>	OD	Lökositler ve diğer hücreler	Viral tanıma ve VZV veya poli I/Cye yanıt olarak IFN indüksiyonu bozulmuş	Şiddetli VZV enfeksiyonu

NOS= Nitrik Oksit Sentaz;

Tablo 2.32. Herpes Simpleks Ensefalitleri (HSE)

Hastalık	Gen	Kahıtım	Etkilenen hücreler	Etkilenen fonksiyon	İlişkili özellikler
TLR3 eksikliği	<i>TLR3</i>	OD OR		TLR3-bağımlı IFN- α , β ve γ yanıtı	Herpes simplex virüsü 1 ensefaliti (burada listelenen tüm etiyojiler için inkomplet klinik penetrans); şiddetli pulmoner influenza, VZV
UNC93B1 eksikliği	<i>UNC93B1</i>	OR		UNC-93B-bağımlı IFN- α , β ve γ yanıtı	
TRAF3 eksikliği	<i>TRAF3</i>	OD		TRAF3-bağımlı IFN- α , β ve γ yanıtı	
TRIF eksikliği	<i>TICAM1</i>	OD OR		TRIF-bağımlı IFN- α , β ve γ yanıtı	Herpes simplex virüsü 1 ensefaliti
TBK1 eksikliği	<i>TBK1</i>	OD	Santral sinir sistemi (SSS) yerleşik hücreleri ve fibroblastlar	TBK1-bağımlı IFN- α , β ve γ yanıtı	
IRF3 eksikliği	<i>IRF3</i>	OD		HSV'1'e yanıt olarak düşük IFN- α / β üretimi ve azalmış IRF3 fosforilasyonu	
DBR1 eksikliği	<i>DBR1</i>	OR		Anti-viral IFN'lerin üretiminde bozulma	Beyin sapında herpes simplex virüsü ensefaliti. Beyin sapında diğer viral enfeksiyonlar
SNORA31 eksikliği	<i>SNORA31</i>	OD		Anti-viral IFN'lerin üretiminde bozulma	Ön beyinde HSV1 ensefaliti
ATG4A eksikliği	<i>ATG4</i>	OD		HSV2 kaynaklı otofajinin bozulması (viral replikasyonun artması ve fibroblastların apoptozu)	HSV2 kaynaklı Mollaret's menenjit (tekrarlayan lenfositik menenjitleri)
MAP1LC3B2 eksikliği	<i>MAP1LC3B2</i>	OD			

Tablo 2.33. Mukokutanöz Kandidiyazise Yatkınlık

Hastalık	Gen	Kahıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
IL-17RA eksikliği	<i>IL17RA</i>	OR	Epitel hücreleri, fibroblastlar, mononükleer fagositler	IL-17RA sinyal yolları	KMK, folikülit
IL-17RC eksikliği	<i>IL17RC</i>	OR		IL-17RC sinyal yolları	KMK
IL-17F eksikliği	<i>IL17F</i>	OD	T hücreleri	IL-17F içeren dimerler	KMK, folikülit
STAT1 GOF	<i>STAT1</i>	OD GOF	T hücreleri, B hücreleri, monositler	IL-17 üreten T hücrelerinin gelişimini etkileyen STAT1 fonksiyon kazancı mutasyonları	KMK, çeşitli mantar, bakteri ve viral (HSV) enfeksiyonları, otoimmünite (tiroidit, diyabet, sitopeniler), enteropati
ACT1 eksikliği	<i>TRAF3IP2</i>	OR	T hücreleri, fibroblastlar	Fibroblastlar IL-17A ve IL-17F'ye, T hücreleri ise IL-17E'ye yanıt veremez	KMK, blefarit, folikülit ve makroglossi
JNK1 haploetersizliği	<i>MAPK8</i>	OD	T hücreleri, fibroblastlar	Azalmış ex-vivo, in vitro Th17 hücre yanıtı, fibroblastlarda IL-17A, IL-17F yanıt azalmış, c-Jun/ATF-2 aracılı TGF β sinyalizasyonunda azalma	KMK, bağ dokusu hastalığı (Ehlers-Danlos sendromuna benzer)

Tablo 2.34. İnvaziv Fungal Hastalıklara Yatkınlık

Hastalık	Gen	Kahıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
CARD9 eksikliği	<i>CARD9</i>	OR	Mononükleer fagositler	CARD9 sinyal yolağı	İnvazif kandidiyazis enfeksiyonu, derin dermatofitoz, diğer invazif mantar enfeksiyonları

Tablo 2.35. Bakteriyel Duyarlılıkla giden TLR Sinyal Yolu Eksikliği

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
IRAK4 eksikliği	<i>IRAK4</i>	OR	Lenfositler + Granülositler + Monositler	TIR-IRAK4 sinyal yolu	Bakteriyel enfeksiyonlar (piyojenler)
MyD88 eksikliği	<i>MYD88</i>	OR	Lenfositler + Granülositler + Monositler	TIR-MyD88 sinyal yolu	Bakteriyel enfeksiyonlar hem MECP2 hem de IRAK1'i kapsayan büyük bir de novo Xq28 kromozomal delesyonu nedeniyle X'e bağlı MECP2 eksikliği ile ilişkili sendrom
IRAK1 eksikliği	<i>IRAK1</i>	XL	Lenfositler + Granülositler + Monositler	TIR-IRAK1 sinyal yolu	
TIRAP eksikliği	<i>TIRAP</i>	OR	Lenfositler + Granülositler + Monositler	TIRAP- sinyal yolu, TLR1/2, TLR2/6, TLR4 sinyal yolları fibroblastlarda ve lökositlerde bozulmuştur	Çocuklukta stafilokok hastalığı
TLR7 eksikliği	<i>TLR7</i>	XL	Lenfositler, Miyeloid hücreler	TLR7 ligandlarına verilen yanıtların bozulması; tip I IFN üretiminin azalması	Şiddetli COVID19 enfeksiyonu
TLR8 GOF	<i>TLR8</i>	XL	Miyeloid hücreler	Yükselmiş proinflamatuvar serum sitokinleri; TLR8 agonistlerine yanıt veren miyeloid hücrelerin proinflamatuvar yanıtlarının artması; TLR7 sinyalini zayıflatmak için mutant TLR8'in yeteneğinin azalması	Erken başlangıç, şiddetli sitopeniler, hepatosplenomegali, lenfadenopati; ilerleyici otoinflamatuvar hastalık

Tablo 2.36. Lökositlerle İlgili Diğer Doğal İmmünite Bozuklukları

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
IRF4 haploetersizliği	<i>IRF4</i>	OD	L + M	IRF4 pleiotropik bir transkripsiyon faktörüdür	Whipple hastalığı
IL-18BP eksikliği	<i>IL18BP</i>	OR	Lökositler ve diğer hücreler	IL-18BP salgılanan IL-18'i nötralize eder	Fulminan viral hepatit

L=Lökosit; M= Monosit

Tablo 2.37. Hematopoetik Olmayan Dokularla İlişkili Diğer Doğal İmmünite Bozuklukları

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Özellikler
İzole konjenital aspleni	<i>RPSA</i>	OD	Dalak yok	RPSA ribozomal protein SA'yı kodlar, ribozomun küçük alt biriminin bir bileşenidir	Bakteriyemi (kapsüllü bakteri)
	<i>HMOX</i>	OR	Makrofajlar	HO-1 demir geri dönüşümünü düzenler ve heme bağlı hasar oluşur	Hemoliz, nefrit, inflamasyon
Tripanozomiyazis	<i>APOLI</i>	OD	Somatik	Gözenek oluşturan serum proteini	Tripanozomiyazis
NBAS eksikliğine bağlı akut karaciğer yetmezliği	<i>NBAS</i>	OR	Somatik ve hematopoietik	ER stresi	Ateş karaciğer yetmezliğini tetikler
Akut nekrotizan ensefalopati	<i>RANBP2</i>	OR	Yaygın ekspresyon	Nükleer gözenek	Ateş akut ensefalopatiyi tetikler
Osteopetrozis	<i>CLCN7</i>	OR	Osteoklastlar	Sekretuar lizozomlar	Hipokalsemiyle giden osteopetrozis, nörolojik özellikler
	<i>SNX10</i>	OR			Görsel bozuklukla giden osteopetrozis
	<i>OSTM1</i>	OR			Hipokalsemiyle giden osteopetrozis, nörolojik özellikler
	<i>PLEKHM1</i>	OR			Osteopetrozis
	<i>TCIRG1</i>	OR			Hipokalsemiyle giden osteopetrozis
	<i>TNFRSF11A</i>	OR		Osteoklastogenez	Osteopetrozis
	<i>TNFSF11</i>	OR		Osteoklastogenez	Hipokalsemiyle giden osteopetrozis, büyüme geriliği,
Hidradenitis süpürativa	<i>NCSTN</i>	OD	Epidermis	Notch sinyalizasyonu/Gamma-sekretaz saç foliküllerinde keratiniyasyonu düzenler	Vemeuil's hastalığı/Hidradenitis süpürativa ile birlikte akne
	<i>PSEN</i>	OD			Vemeuil's hastalığı/Hidradenitis süpürativa ile birlikte kutanöz hiperpigmentasyon
	<i>PSENEN</i>	OD			Vemeuil's hastalığı/Hidradenitis süpürativa

ER= Endoplazmik retikulum

2.2.7 Otoinflamatuvar Hastalıklar

Otoinflamatuvar hastalıklar, immün sistemin, spesifik bir enfeksiyon veya dış uyarı olmaksızın kendiliğinden inflamasyon yanıtı başlattığı bir hastalık grubudur. Bu grup hastalıklar, doğal immünite sisteminin düzenlenmesinde rol oynayan genlerdeki moleküler defektler sonucu immün sistemin kontrolsüz bir şekilde aktive olması ile ilişkilidir. Genellikle ateş, eklem ağrıları, deri döküntüleri gibi semptomlarla değişken şiddette tekrarlayan inflamasyon ataklarıyla gider. İnflamatuvar yanıtın başlatılmasında kritik rol oynayan inflamazomlar ve sistemik inflamatuvar yanıtı oluşturan proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6), viral patojenlere yanıtta kritik rol alan tip 1 interferonlar gibi çeşitli yerlerde görev alan proteinleri kodlayan genlerindeki mutasyonlar hastalık patogenezinde büyük bir öneme sahiptir (94,95).

2.2.7.1 İnflamazomu Etkileyen Bozukluklar

İlk keşfedilen ve en sık görülen tipi olan Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), ilk olarak 1997 yılında *MEFV* geni ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Otozomal dominant paterne de sahip bu hastalık, otozomal resesif geçişli en yaygın otoinflamatuvar hastalıktır. IL-1 üretiminin düzenleyicisi olan pyrin proteinini kodlar. IL-1 aktivasyonuna yol açan mutasyonlar sonucu serozal inflamasyonla giden tekrarlayan ateş atakları görülür. Mutant *MEFV* alleli taşıyıcılık oranları Türkler, Araplar ve Ermeniler gibi Orta Doğu halklarında $\frac{1}{3}$ ila $\frac{1}{6}$ 'lara varan oranlara kadar yüksek olabilir. Özellikle ekzon 2, 3, 5 ve 10'daki mutasyonlar en sık karşılaşılan *MEFV* varyantlarıdır. Bu mutasyonlar arasında M694V varyantı en şiddetli olanlardan biridir ve artmış eklem ve cilt tutulumu, daha yüksek amiloidoz geliştirme riskiyle ilişkilidir (96,97).

İnflamazomu etkileyen hastalıklar arasında Hiper IgD sendromu ve kriyopirinopatiler de önemli bir yer tutar. İmmün sistemin aşırı aktivasyonu ile giden bu hastalıklarda özellikle inflamazom aktivitesini düzenleyen genlerdeki fonksiyon kazanımı (GOF) mutasyonları, aşırı inflamatuvar yanıtın başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (96). Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom tip 1 (FCAS), Muckle-Wells sendromu (MWS) ve kronik infantil nörolojik kutanöz artiküler sendromu (CINCA), aynı genetik temele dayanan otoinflamatuvar hastalıklardır. Bu üç klinik tablo, *NLRP3* genindeki heterozigot mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir. *NLRP3* geninin, inflamasyon sürecini düzenleyen bir protein olan kriyopirin kodladığı bilinmektedir. Bu mutasyonların kriyopirin proteininin aşırı aktivasyonuna neden olması, inflamasyonun kontrolsüz bir şekilde artmasına yol açar. Bu üç hastalığın *NLRP3* gen mutasyonları ile ilişkili

olduğu bulunduktan sonra, bu klinik tabloların aslında aynı monogenik hastalığın farklı derecelerdeki klinik spektrumları olduğu anlaşılmıştır. FCAS, MWS ve CINCA, semptom şiddeti ve ortaya çıkış şekli bakımından farklılık gösterebilir de, hepsi aynı genetik mutasyonun farklı etkilerini yansıtır. Bu bulgu, bu üç sendromun aynı hastalık spektrumunun bir parçası olduğunu doğrulamıştır (98).

2.2.7.2 Tip 1 İnterferonopatiler

İnterferon aracılı sistemik otoinflamatuar hastalıklar, doğal immünitinin düzenlenmesindeki bozukluklar sonucu ortaya çıkan, genellikle yaşamın erken döneminde başlayan hastalıklardır. Bu hastalıklar, tekrarlayan ateş atakları, sistemik inflamasyon (cilt döküntüleri, eklem ve kas ağrıları), nöroinflamasyon ve periferik kan hücrelerinde tip I IFN yanıt gen imzalarının (ISG'ler) up-regülasyonu ile karakterizedir. Nöroinflamasyon nedeniyle santral sinir sisteminde etkilenme sık görülür. Bu hastalıkların ortak patogenezinde, tip I IFN üretimi ve düzenlenmesindeki bozukluklar kritik bir rol oynar ve bu grup hastalık, monogenik interferonopatiler olarak da adlandırılırlar. Bu grupta STING-ilişkili infant başlangıçlı vaskülopati, Aicardi-Goutières Sendromu ve ADA2 eksikliği bulunmaktadır (99).

2.2.7.3 İnflamazomla ilgili Olmayan Durumlar

İnflamazom ile ilişkili olmayan otoinflamatuar hastalıklar, inflamazom aktivasyonundan bağımsız olarak gelişirler. Bu tür hastalıkta inflamatuvar yanıt, IL-1 aşırı üretimi üzerinden değil, başka inflamatuvar yollar ve sitokinler (TNF) üzerinden gelişir (96). Hücre iskeletini düzenlenmesinde ve immün sistem yanıtlarında önemli bir rol oynayan *PSTPIP1* geninin belirli mutasyonları, PAPA sendromu (Piyojenik Artrit, Piyoderma gangrenozum ve Akne) olarak bilinen otoinflamatuar hastalıkla ilişkilidir. Bu mutasyonlar, pyrin inflamazomun aktivitesini artırır ve aşırı bir IL-1 β üretimi ile karakterizedir (100). Doğal immünite sisteminin bir bileşeni olan *NOD2* geni, bakterilerde bulunan muramil peptidi tanır ve immün yanıtların başlatılmasında görev alır. Bu gendeki mutasyonlar, NF-kB yolunun aktive olmasını bozarak, inflamatuvar bir bağırsak hastalığı olan Crohn hastalığına duyarlılığı arttırmaktadır (101).

Otoinflamatuar hastalıklara neden olan genetik defektlerin genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 4.38, Tablo 4.39 ve Tablo 4.40'ta sunulmuştur (2).

Tablo 2.38. Tip 1 İnterferonopatiler

Hastalık	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Bozukluk	İlişkili Özellikler
OD STING ile ilişkili vaskülopati, infantil başlangıçlı (SAVI)	<i>TMEM173 (STING)</i>	OD	STING, hem NF-kappa-B hem de IRF3 transkripsiyon yollarını aktive ederek IFN ekspresyonunu indükler	Deri vaskülopatisi, inflamatuvar akciğer hastalığı, sistemik otoinflamasyon ve intrakranial kalsifikasyon, Ailesel chilblain lupus (FCL)
OR STING ile ilişkili vaskülopati, infantil başlangıçlı (SAVI)	<i>TMEM173 (STING)</i>	OR GOF	STING, hem NF-kappa-B hem de IRF3 transkripsiyon yollarını aktive ederek IFN ekspresyonunu indükler	Gelişme geriliği, erken başlangıçlı döküntü, ateş, nefes darlığı, interstisyel akciğer hastalığı/pnömoni, poliartrit, otoantikorlar, artmış inflamatuvar belirteçler, IFN gen imzası. OD GOF TMEM173'e bağlı SAVI fenokopisi
ADA2 eksikliği	<i>ADA2</i>	OR	ADA'lar, ekstrasellüler adenoziini devre dışı bırakır ve adenoziin reseptörleri aracılığıyla terminal sinyalizasyonu sağlar	Poliarteritis nodosa, çocukluk başlangıçlı, erken başlangıçlı tekrarlayan iskemik felç ve ateş; bazı hastalarda hipogammaglobulinemi gelişir
TREX1 eksikliği, Aicardi-Goutières sendromu 1 (AGS1)	<i>TREX1</i>	OR OD	Hücre içi anormal çift zincir DNA türlerinin birikimi, tip 1 IFN üretiminin artmasına yol açar	Klasik AGS, SLE, FCL
RNASEH2B eksikliği, AGS2	<i>RNASEH2B</i>	OR	Hücre içi anormal RNA-DNA hibrit türlerinin birikimi, tip 1 IFN üretiminin artmasına yol açar	Klasik AGS, SP
RNASEH2C eksikliği, AGS3	<i>RNASEH2C</i>	OR		Klasik AGS
RNASEH2A eksikliği, AGS4	<i>RNASEH2A</i>	OR		Klasik AGS
SAMHD1 eksikliği, AGS5	<i>SAMHD1</i>	OR	Sitozoldaki dNTP'leri kontrol eder, eksikliği tip 1 IFN üretiminin artmasına neden olur	Klasik AGS, FCL
ADAR1 eksikliği, AGS6	<i>ADAR1</i>	OR	dsRNA substratlarında adenoziinin inosine deaminasyonu katalize eder, eksikliğinde tip 1 IFN üretiminin artmasına yol açar	Klasik AGS, BSN, SP
Aicardi-Goutières sendromu 7 (AGS7)	<i>IFIH1</i>	OD GOF	IFIH1 geni, MAVS adaptör molekülü aracılığıyla tip 1 interferon sinyali başlatan sitoplazmik viral RNA reseptörünü kodlar	Klasik AGS, SLE, SP, SMS
DNase II eksikliği	<i>DNASE2</i>	OR	DNase II DNA'yı bozar ve ortadan kaldırır. DNase II aktivitesinin kaybı tip 1 interferon sinyali indükler	AGS
LSM11 eksikliği	<i>LSM11</i>	OR	Fibroblastlarda artmış IFN sinyali	AGS, Tip 1 IFN-opati
RNU7-1 eksikliği	<i>RNU7-1</i>	OR	Fibroblastlarda artmış IFN sinyali	AGS, Tip 1 IFN-opati

BSN= Bilateral srital nekrozis; SP=Spastik paraparezi; dNTP=dideoksi nükleozid trifosfat

Tablo 2.39. İnflamazomu Etkileyen Bozukluklar

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Fonksiyonel Bozukluk	İlişkili Özellikler
Ailesel Akdeniz ateşi	<i>MEFV</i>	OR LOF	Olgun granülositler, sitokinle aktive olan monositler	IL-1β'nin inflamazom indüksiyonunda artış	Kolşisine yanıtı tekrarlayan ateş, serozit ve inflamasyon. Vaskülit ve inflamatuvar bağırsak hastalığına yatkınlığa yol açar.
		OD	Olgun granülositler, sitokinle aktive olan monositler	Genellikle M694del varyantı	
Mevalonat kinaz eksikliği (Hiper IgD sendromu)	<i>MTK</i>	OR	Somatik ve hematopoetik	Kolesterol sentezini etkiler, hastalığın patogenezini belirsizdir	Periyodik ateş ve yüksek IgD seviyeleri ile giden lökositoz
Muckle-Wells sendromu		OD GOF	PMN'ler, monositler		Ürtiker, sensörinöral işitme kaybı, amiloidoz
Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendromu 1		OD GOF	PMN'ler, monositler		Kaşıntısız ürtiker, artrit, titreme, soğuk maruziyeti sonrası ateş ve lökositoz
Yenidoğan başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (NOMID) veya kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom (CINCA)	<i>NLRP3</i>	OD GOF	PMN'ler, kondrositler	Lökosit apoptozunda, NFκB sinyalizasyonunda ve IL-1 işlenmesinde rol oynayan kriyopirinde defekt	Yenidoğan başlangıçlı döküntü, kronik menenjit ve ateş ve inflamasyonla giden artropati
Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendromu 2	<i>NLRP12</i>	OD GOF	PMN'ler, Monositler		Kaşıntısız ürtiker, artrit, titreme, soğuk maruziyeti sonrası ateş ve lökositoz
NLRP4-MAS (makrofaj aktivasyonu sendromu)					
Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendromu 4	<i>NLRP4</i>	OD GOF	PMN'ler, makrofajlar	NLRP4'teki fonksiyon kazanımı mutasyonu, makrofaj aktivasyonunun yanı sıra IL-1β ve IL18 salgılamasında artışa neden olur	Ağır enterokolit ve makrofaj aktivasyon sendromu
PLAID (PLCγ2 ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyon)	<i>PLCG2</i>	OD GOF	B hücreleri, NK hücreleri, Mast hücreleri	Mutasyonlar IL-1 yollarını aktive eder	Soğuk ürtiker, hipogammaglobulinemi, bozulmuş humoral bağışıklık, otoinflamasyon
Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendromu 3 veya APLAID					
NLRP1 eksikliği	<i>NLRP1</i>	OD GOF	Lökositler	IL-18 ve kaspaz 1'in sistemik artışı, NLRP1 inflamazomunun rol oynadığını düşündürmektedir	Diskeratozis, otoimmünite ve artrit
NLRP1 GOF	<i>RIPK1</i>	OD	Keratinositler	Artmış IL-1β	Palmoplantar karsinoma, korneal skarlaşma, tekrarlayan solunum yolu papillomatosis
RIPK1 eksikliği	<i>RIPK1</i>	OD		Artmış inflamatuvar belirteçler ve pro-inflamatuvar sitokinler/ gen ifadeleri	Otoinflamatuvar hastalıklar: düzenli/uzun süreli ateş, lenfadenopati, spleno/hepatomegali, ülserler, artralji, gastrointestinal özellikler

PMN= Polimorfonükleer lökositler

Tablo 2.40. İnflamazomla ilgili Olmayan Durumlar

Hastalık	Gen	Kalıtım	Etkilenen Hücreler	Fonksiyonel Bozukluk	İlişkili Özellikler
TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i>	OD	PMN'ler, monositler	55-kD TNF-reseptörünün hücre içi reseptör tutulmasına veya TNF'yi bağlamak için kullanılabilir çözünür sitokin reseptörünün azalmasına yol açan mutasyonlar	Tekrarlayan ateş, serozit, kızamıklık ve eklem veya göz iltihabı
Piyojenik steril artrit, pyoderma gangrenozum, akne (PAPA) sendromu, hiperzincemi, hiperkalprotektinemi	<i>PSTPIP1</i>	OD	Hematopoietik dokular, aktive T-hücrelerinde up-regüle	İnflamatuvar yanıt sırasında fizyolojik sinyalleşmenin bozulmasına yol açan düzensiz aktin yeniden düzenlenmesi	Dekstrüktif artrit, inflamatuvar cilt döküntüsü, miyozit
Blau sendromu	<i>NOD2</i>	OD	Monositler	CARD15'in nükleotid bağlanma bölgesindeki mutasyonlar, muhtemelen lipopolisakkaritlerle etkileşimleri ve NF-kB sinyalini bozar	Üveit, granülomatöz sinovit, kamptodaktili, döküntü ve kraniyal nöropatiler, %30'unda Chron's hastalığı gelişir
ADAM17 eksikliği	<i>ADAM17</i>	OR	Lökositler ve epitel hücreleri	TNF α üretiminin bozulması	Erken başlangıçlı ishal ve cilt lezyonları
Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit ve konjenital diseritropoetik anemi (Majeed sendromu)	<i>LPIN2</i>	OR	Nötrofiller, kemik iliği hücreleri	Tanımlanamamış	Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelitler, transfüzyon bağımlı anemi, kutanöz inflamatuvar hastalıklar
DIRA (İnterlökin 1 Reseptör Antagonist eksikliği)	<i>IL1RN</i>	OR	PMN'ler, Monositler	IL-1 reseptör antagonistiindeki mutasyonlar interlökin 1'in etkisinin engellenmesini sağlar	Yenidoğan başlangıçlı steril multifokal osteomyelitler, periosit ve püstülozis
DİTRA (İnterlökin 36 Reseptör Antagonist eksikliği)	<i>IL36RN</i>	OR	Keratinositler, lökositler	IL36RN mutasyonları IL-8 üretiminde artışa yol açar	Püstüler psöriazis
SLC29A3 mutasyonu	<i>SLC29A3</i>	OR	Lökositler, kemik hücreleri		Hiperpigmentasyon, hipertrikozis, histiositoz-lenfadenopati plus sendromu
CAMPS (CARD14 aracılı psöriazis)	<i>CARD14</i>	OD	Genel olarak keratinositler	CARD14 mutasyonları, NF-kB yolunu ve IL-8 üretimini aktive eder	Psöriazis
Cherubism	<i>SH3BP2</i>	OD	Stroma hücreleri, kemik hücreleri	Hiperaktif makrofaj ve NF-kB'nin artışı	Çenede kemik dejenerasyonu
CANDLE (kronik atipik nötrofilik dermatit ile giden lipodistrofi)	<i>PSMB8</i>	OR/OD	Keratinositler, B hücreleri, adipositler	Mutasyonlar tanımlanamamış bir mekanizma aracılığıyla IFN sinyalinin artmasına neden olur	Kontraktürler, pannikülit, intrakranial kalsifikasyonları ateş
COPA eksikliği	<i>PSMG2</i>	OR	Lenfositler		Pannikülit, lipodistrofi, otoimmün hemolitik anemi
COPA eksikliği	<i>COPA</i>	OD	PMN'ler ve doku spesifik hücreler	Coat protein kompleksi I (COP1) aracılığıyla hatalı hücre içi taşıma	Th17 disregilasyonu ve otoantikör üretimi ile giden otoimmün inflamatuvar artrit ve interstisyel akciğer hastalığı
Otuplupenia/ORAS	<i>OTULIN</i>	OR	Lökositler	Yüksek proinflamatuvar sitokin seviyelerine yol açan NF-kB aktivasyonunun LUBAC indüksiyonunu arttırmak	Ateş, ishal, dermatit
A20 eksikliği	<i>TNFAIP3</i>	OD	Lenfositler	NFkB sinyal yolunun bozulmuş inhibisyonu	Artralji, mukoza ülserleri, göz iltihabı

AP153 eksikliği	AP1S3	OR	Keratinositler	TLR3 taşımasını bozulması	Püstüler psöriazis
ALP1 eksikliği	ALP1	OR	İntestinal epitel hücreleri	Bağırsakta LPS'nin yetersiz inhibisyonu	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
TRIM22	TRIM22	OR	Makrofajlar, intestinal epitel hücreleri	Granülomatöz kolit	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Subkutanöz panikülit benzeri T-hücreli lenfoma (TIM3 eksikliği)	HAVCR2	OR	Lökositler	Hatalı kontrol noktası sinyalleşmesi nedeniyle artan inflamazom aktivitesi	Pannikülit, HLLH, poliklonal deri T hücre infiltratları veya T-hücre lenfomasi
C2orf69 eksikliği	C2orf69	OR			Erken başlangıçlı şiddetli otoinflamasyon hastalık, sıklıkla ölümcül. Tekrarlayan nöbetlerle birlikte global gelişimsel gecikme, kas zayıflığı, karaciğer disfonksiyonu
NCKAP1L eksikliği	NCKAP1L	OR	Lenfositler	Aşırı inflamasyon ve sitokin aşırı üretimi (Th1 artışı), T hücre proliferasyonu azalmış, sitoskeletal defektler	Tekrarlayan ÜSYE, cilt döküntüleri/apseleri/atopisi, ülseler, lenfoproliferasyon/lenfadenopati, hiperinflamasyon, anti dsDNA antikorları, ateş, gelişim geriliği
SYK GOF	SYK	OD GOF	Lenfositler	Artan SYK fosforilasyonu, downstream sinyalizasyonu artırır	Tekrarlayan enfeksiyonlar, çoklu organ inflamasyonu/inflamatuvar hastalığı (bağırsak, deri, SSS, akciğer, karaciğer), B hücre lenfomasi (2 hastada)
HCK GOF	HCK	OD GOF		HCK mutantının in vitro kinaz aktivitesinde artış; inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), ROS'un üretiminde artış	Kutanöz vaskülit, cilt ve akciğerlerde inflamatuvar lökosit infiltrasyonu (pulmoner fibrozis), anemi, hepatosplenomegali
PSMB9 GOF	PSMB9	OD GOF	Hafif pansitopeni; Lökositler	İnflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-18, IP-10, IFN- α), kan ve BOS'ta karaciğer enzimlerinin (IFN- α) yüksek seviyeleri, IFN- α , pSTAT1'in hiperaktivasyonu, proteozom aktivitesinin azalması	Ağır otoinflamatuvar fenotip (yenidoğan başlangıçlı ateş, cilt döküntüsü, myozit, şiddetli pulmoner hipertansiyon, bazal gangliyon kalsifikasyonu), periyodik inflamatuvar ateşlenmeler; immün yetmezlikler. PRAAS'ın kısmi fenokopisi
IKBKG (NEMO ekzon 5 delesyonu) eksikliği	IKBKG	XL	Lökositler	Ekzon 5'ten yoksun mutant NEMO (NEMO- Δ ex5), TBK1'i bağlayamaz; NEMO- Δ ex5, IKK'yı stabilize ederek tip 1 IFN üretimini artırır.	Ateş, cilt döküntüsü, sistemik otoinflamasyon, enfeksiyonlar, SSS tutulumu, pannikülit, üveit, hepatosplenomegali, ektodermal displazi
TBK1 eksikliği	TBK1	OR	Lökositler	TNF ile indüklenen RIPK1'e bağlı hücre ölümü tarafından yönlendirilen otoinflamasyon	Kronik sistemik otoinflamasyon (poliartritler, vaskülitler, döküntü); gecikmiş nörobilşisel gelişim

2.2.8 Kompleman Eksiklikleri

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin oldukça önemli bir parçası olan kompleman sistemi, antikor yanıtını arttırıp immün hafızayı destekleyerek doğal ve adaptif bağışıklık arasında bir köprü kurar. Aynı zamanda immün komplekslerin temizlenmesinde önemli rol oynayan bu sistem, düzenleyici ve reseptör olarak görev yapan birçok proteine sahiptir. Kompleman sistemi, klasik, alternatif ve lektin yolağı olmak üzere 3 farklı yolla aktive edilir (102).

Kompleman bileşenlerinin eksiklikleri, çoğunlukla tekrarlayan enfeksiyonlara, atipik hemolitik üremik sendroma (aHÜS) ve sistemik lupus eritematozusa (SLE) yatkınlık yaratan genellikle otozomal resesif kalıtmımlı nadir bozukluklardır (istisna olarak Properdin eksikliği X'e bağlıdır). Etkilenen bireyler, yalnızca eksik olan proteinin işlevini değil, aynı zamanda kompleman kaskadında bu proteini takip eden diğer proteinlerin işlevlerini de kaybettikleri için, kompleman bağımlı işlevlerde öngörülebilir hatalarla karşılaşır. Ayrıca, düzenleyici proteinlerdeki işlev kaybı mutasyonları ve aktivatörlerdeki işlev kazanımı mutasyonları, heterozigot eksikliklerin giderek daha fazla tanınmasına yol açmış ve bu durum, yeni hastalıklarla olan ilişkilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır (102).

Kompleman eksiklikleri, ESID kayıt defterinde bildirilen son değerlendirmesinde, primer immün yetmezliklerin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Konjenital kompleman eksikliği prevalansı, Kafkas nüfusunun yaklaşık %5'inde görüldüğü tahmin edilen mannoz bağlayıcı lektin eksikliği hariç olmak üzere, yaklaşık %0,03 olarak hesaplanmış olup nadir hastalık kriterlerini karşılamaktadır (103). Eksikliklerin çoğu enfeksiyonlara karşı artan duyarlılıkla ilişkilidir (özellikle, kapsüllü bakteriler tarafından). Klasik yolun erken bileşenlerinin kusurları SLE gibi otoimmün hastalık riskini önemli ölçüde artırırken, terminal yolun bileşenlerinin yanı sıra properdin eksikliği meningokok enfeksiyonlarına karşı artan bir duyarlılıkla ilişkilidir. C1q eksikliği olan hastaların yaklaşık %90'ının, C4 eksikliği olan hastaların yaklaşık %75'inin ve C1r/C1s eksikliği olan hastaların yaklaşık %60'ının kısmen şiddetli SLE veya SLE benzeri semptomlar görülmesi çok dikkat çekici bir noktadır (102).

Belirli kompleman düzenleyici proteinlerde eksiklikleri olan hastalarda istenmeyen kompleman aktivasyonundan kaynaklanan spesifik bozukluklar gelişir. C3 ve düzenleyicilerinin (faktör H [FH] ve I [FI]) eksikliği veya GOF mutasyonları şiddetli tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve atipik HÜS ile ilişkilendirilmiştir. C1 inhibitörünün

bozulmuş sentezi veya işlevine bağlı heterozigot eksikliği, herediter anjiyoödem gelişimiyle sonuçlanır (102,103).

Kompleman eksikliklerine yol açan genetik defektlerin genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.41’de sunulmuştur (2).



Tablo 2.41. Kompleman Eksiklikleri

Hastalık	Gen	Kalıtım	Laboratuvar Özellikleri	İlişkili Özellikler
C1q eksikliği	C1QA	OR	Eksik CH50 hemolitik aktivitesi, klasik yolağın hatalı aktivasyonu, apoptotik hücrelerin azalmış klirensi	SLE, kapsüllü organizmalarla enfeksiyonlar
	C1QB	OR		
	C1QC	OR		
C1r eksikliği	C1R	OR	Eksik CH50 hemolitik aktivitesi, klasik yolağın hatalı aktivasyonu	SLE, kapsüllü organizmalarla enfeksiyonlar, Ehlers Danlos fenotipi
C1r Periodontal Ehlers-Danlos	C1R	OD GOF	Normal CH50	Hiperpigmentasyon, cilt frajilitesi
C1s eksikliği	C1S	OR	Eksik CH50 hemolitik aktivitesi, klasik yolağın hatalı aktivasyonu	SLE, kapsüllü organizmalarla enfeksiyonlar, Ehlers Danlos fenotipi
C1s Periodontal Ehlers-Danlos	C1S	OD GOF	Normal CH50	Hiperpigmentasyon, cilt frajilitesi
Komplet C4 eksikliği	C4A + C4B	OR	Eksik CH50 hemolitik aktivitesi, klasik yolağın hatalı aktivasyonu, komplet eksiklik hem C4A hem de C4B'nin bialelik mutasyonları/delesyonları/konversiyonlarını gerektirir	SLE, kapsüllü organizmalarla enfeksiyonlar, parsiyel eksiklik yaygındır (ya C4A ya da C4B) ve konak savunması üzerinde ılımlı bir etkiye sahip gibi görünmekte
C2 eksikliği	C2	OR	Eksik CH50 hemolitik aktivitesi, klasik yolağın hatalı aktivasyonu	SLE, kapsüllü organizmalarla enfeksiyonlar, ateroskleroz
C3 eksikliği (LOF)	C3	OR	Eksik CH50 ve AH50 hemolitik aktivitesi, hatalı opsonizasyon, bozuk hümmoral bağışıklık yanıtı	Enfeksiyonlar, glomerülonefritler, GOF mutasyonları atipik hemolitik üremik sendrom ile gider
C3 GOF	C3	OD GOF	Komplemanın artmış aktivasyonu	Atipik hemolitik üremik sendrom
C5 eksikliği	C5	OR	Eksik CH50 ve AH50 hemolitik aktivitesi, bakterisidal aktivitenin bozulması	Yaygın Neisserial enfeksiyonlar
C6 eksikliği	C6	OR	Eksik CH50 ve AH50 hemolitik aktivite, bakterisidal aktivitenin bozulması	
C7 eksikliği	C7	OR		
C8a eksikliği	C8A	OR		
C8γ eksikliği	C8G	OR		
C8β eksikliği	C8B	OR		
C9 eksikliği	C9	OR	Azalmış CH50 ve AH50 hemolitik aktivitesi, bakterisidal aktivitenin bozulması	Yaygın neisserial enfeksiyonlara karşı hafif duyarlılık
MAASP2 eksikliği	MASP2	OR	Lektin aktivasyon yolağının hatalı aktivasyonu	Piyojenik enfeksiyonlar, inflamatuvar akciğer hastalığı, otoimmünite
Fikolin 3 eksikliği	FCN3	OR	Ficolin 3 yolağıyla kompleman aktivasyonunun eksikliği	Solumun yolu enfeksiyonları, apseler

C1 inhibitör eksikliği	<i>SERPING1</i>	OD	C4/C2 tüketimi ile kompleman yolğunun spontan aktivasyonu, yüksek moleküler ağırlıklı kininajenden bradikinin üretimi ile kontakt sistemin spontan aktivasyonu	Hereditör anjiyoödem
Faktör B GOF	<i>CFB</i>	OD GOF	Fonksiyon kazanımı mutasyonu ile artmış spontane AH50	Atipik hemolitik üremik sendrom
Faktör B eksikliği	<i>CFB</i>	OR	Alternatif yolğun hatalı aktivasyonu	Kapsüllü organizmalarla enfeksiyonlar
Faktör D eksikliği	<i>CFD</i>	OR	Eksik AH50 hemolitik aktivitesi	Neisserial enfeksiyonlar
Properdin eksikliği	<i>CFP</i>	XL	Eksik AH50 hemolitik aktivitesi	Neisserial enfeksiyonlar
Faktör I eksikliği	<i>CFI</i>	OR	C3'ün tüketimi ile alternatif yolğun kendiliğinden aktivasyonu	Enfeksiyonlar, yaygın neisserial enfeksiyonlar, atipik hemolitik üremik sendrom, preeklamps
Faktör H eksikliği	<i>CFH</i>	OR/OD	C3'ün tüketimi ile alternatif yolğun kendiliğinden aktivasyonu	
Faktör H ile ilişkili protein eksiklikleri	<i>CFHR1</i>	OR/OD	Normal CH50, AH50, Faktör H'ye karşı otoantikolar, bir veya daha fazla CFHR geninin ilişkili delesyonları otoantikör aracı aHÜS duyarlılığına yol açar	Daha geç başlangıçlı atipik hemolitik üremik sendrom, yaygın neisserial enfeksiyonlar
	<i>CFHR2</i>			
	<i>CFHR3</i>			
	<i>CFHR4</i>			
	<i>CFHR5</i>			
Trombomodülin eksikliği	<i>THBD</i>	OD	Normal CH50, AH50	Atipik hemolitik üremik sendrom
Membran Kofaktör Proteini (CD46) eksikliği	<i>CD46</i>	OD	Alternatif kompleman yolğunun inhibisyonu, C3b bağlanmasının azalması	Atipik hemolitik üremik sendrom, enfeksiyonlar, preeklamps
Membran Atak Kompleksi inhibitörü (CD59) eksikliği	<i>CD59</i>	OR	Eritrositler yüksek oranda kompleman aracı lizise duyarlıdır	Hemolitik anemi, polinöropati
CD55 eksikliği (CHAPEL hastalığı)	<i>CD55</i>	OR	Endotelium üzerinde komplemanın aşırı aktivasyonu	Protein kaybettiren enteropati, tromboz

2.2.9 Kemik İliği Yetmezliği Sendromları

Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları, hematopoetik kök hücrelerin yetersiz fonksiyon göstermesiyle karakterize edilen, bu işlev bozukluğuna bağlı normal bağışıklık sistemi hücrelerinin sayısında ve işlevinde eksiklikler yaratan nadir bir genetik bozukluktur. Tahmini insidansı 1 milyon canlı doğumda yaklaşık 65'tir. Altında yatan çeşitli nedenler vardır. Bu nedenler DNA tamiri (Fanconi anemisi), telomer biyolojisi (Diskeratozis konjenita), ribozom biyogenezi (Diamond-Blackfan anemisi) ve hemopoetik kök hücre düzenlenmesinde rol oynayan genlerle (*GATA2*, *SAMD9*, *MECOM*) ilişkili bulunmuştur. Bu sendromların çoğu aplastik anemi, myelodisplastik sendrom ve maligniteye yatkınlıkla ilişkilidir (104–106).

DNA onarımında rol alan FA/BRCA yolağındaki genlerin patojenik mutasyonlarıyla ilişkili olan Fanconi anemisi (FA), kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları içinde en yaygın saptanan formudur. FA, X kromozomunda bulunan *FANCB* ve otozomal dominant *RAD51* geni hariç (OMIM veritabanında bu şekilde belirtilmekte), otozomal resesif kalıtım modeline sahip bilinen 22 genin neden olduğu artmış kromozomal kırıklarla giden bir kromozomal instabilite bozukluğudur. Genellikle çocukluk çağında başlayan pansitopeniler gelişir ve devamında MDS/AML gibi maligniteler görülür. Ayrıca solid tümörlere karşı da artmış kanser riski bulunmaktadır (104,105).

Diskeratozis konjenita, telomer biyolojisinde rol alan genlerdeki germline mutasyonlardan kaynaklanan çok nadir bir sendromdur. Bu mutasyonlar işlevsiz telomer bakımına yol açarak, kemik iliği yetmezliği, pulmoner ve hepatik fibrozis, artmış kanser riski ve kısa telomer uzunluğuna sebep olur. Klasik tipinde ayrıca anormal cilt pigmentasyonu, tırnak distrofisi ve oral lökoplaki de bulunur. OD, OR ve X'e bağlı resesif dahil olmak üzere çeşitli kalıtım modellerine sahip alt tipleri bulunmaktadır (104,105). Çalışmalarda X'e bağlı vakaların önemli bir kısmını *DKC1* geni oluştururken, otozomal dominant vakalarda *TERC* ve *TERT* mutasyonların yaklaşık %10-15'i ile ilişkili olduğu saptanmıştır. *RTEL1* mutasyonlarının çoğu da homozigot veya (çoğunlukla) bileşik heterozigot otozomal resesif ile bialleliktir. OD formları da pulmoner fibrozis kliniği ile ilişkilendirilmiştir (107).

Kemik iliği yetmezliği sendromlarına neden olan genetik defektlerin genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 4.42'de sunulmuştur (2).

Tablo 2.42. Kemik İliği Yetmezlik Sendromları

Hastalık	Gen	Kalıtım	T Hücreleri	B Hücreleri	Diğer Etkilenen Hücreler	İlişkili Özellikler	Ana Kategori	Alt Kategori
Fanconi Anemisi Tip A	<i>FANCA</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip B	<i>FANCB</i>	XLR						
Fanconi Anemisi Tip C	<i>FANCC</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip D1	<i>BRCA2</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip D2	<i>FANCD2</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip E	<i>FANCE</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip F	<i>FANCF</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip G	<i>XRCC9</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip I	<i>FANCI</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip J	<i>BRIP1</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip L	<i>FANCL</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip M	<i>FANCM</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip N	<i>PALB2</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip O	<i>RAD51C</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip P	<i>SLX4</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip Q	<i>ERCC4</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip R	<i>RAD51</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip S	<i>BRCA1</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip T	<i>UBE2T</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip U	<i>XRCC2</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip V	<i>MAD2L2</i>	OR						
Fanconi Anemisi Tip W	<i>RFWD3</i>	OR						
MIRAGE sendromu (miyelodisplazi, enfeksiyon, büyüme geriliği, adrenal hipoplazi, genital fenotipler, enteropati)	<i>SAMD9</i>	OD GOF						
Ataksi Pansitopeni Sendromu	<i>SAMD9L</i>	OD GOF	Normal	Düşük	HKH, myeloid hücreleri	İntrauterin büyüme geriliği, gonadal anormallikler, adrenal yetmezlik, kromozom 7 anormallikleri ile giden MDS, enfeksiyonlara yatkınlık, enteropati, dalak yokluğu		
DKCX1	<i>DKC1</i>	XL						
DKCA1	<i>TERC</i>	OD						
DKCA2	<i>TERT</i>	OD						
DKCA3	<i>TINF2</i>	OD						
DKCA4	<i>RTEL1</i>	OD						
DKCA5	<i>TINF2</i>	OD						
DKCA6	<i>ACD</i>	OD						
DKCB1	<i>NOLA3</i>	OR						
			Normal ile düşük arası	Normal ile düşük arası	HKH	Kemik iliği yetmezliği, pulmoner ve hepatik fibrozis, tırmak distrofisi, lökoplaki, retiküler cilt pigmentasyonu, mikrosefali, nörolojik gecikme	Kemik iliği yetmezliği giden immün yetmezlik	Diskeratozis Konjenita

DKCB2	<i>NOLA2</i>	OR							
DKCB3	<i>WRAP53</i>	OR							
DKCB4	<i>TERT</i>	OR							
DKCB5	<i>RTEL1</i>	OR							
DKCB6	<i>PARN</i>	OR							
DKCB7	<i>ACD</i>	OR							
BMFS1 (SRP72 eksikliği)	<i>SRP72</i>	OD	NA						
BMFS2	<i>ERCC6L2</i>	OR	NA						
BMFS5	<i>TP53</i>	OD	NA						
	<i>STN1</i>	OR	Normal						
Coats plus sendromu	<i>CTCI</i>	OR							
MECOM eksikliği	<i>MECOM</i>	OD							

HKH= Hematopoetik Kök Hücre;

2.2.10 Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri

PİY'ler, immün sistemde oluşan genetik bozukluklar nedeniyle immün fonksiyonlarda azalma veya bozulma ile karakterize hastalıklardır. PİY'lerin büyük bir kısmı kalıtsaldır ve ilişkili bir genetik değişikliğe sahiptir. PİY'lere benzer klinik semptomlar sergileyen ve bu hastalıkları taklit eden, "PİY Fenokopileri" olarak adlandırılan yeni bir hastalık grubu yakın zamanda tanımlanmıştır. Bu fenokopiler, somatik mutasyonlar veya çeşitli sitokinlere karşı gelişen otoantikorlar nedeniyle ortaya çıkan, Mendelyen kalıtıma uymayan özel bir immün yetmezlik grubunu temsil eder (108).

Somatik mutasyonların neden olduğu PİY fenokopilerinin keşfi, germline mutasyonların tespit edilemediği otoinflamasyon ve otoimmünite semptomlarının baskın olduğu sporadik vakalarının araştırılmasından kaynaklanmıştır. İlk vakalar, otoreaktif lenfositlerin birikmesine yol açan bir apoptoz bozukluğu olan ALPS hastalarında tanımlanmıştır. Hastaların çoğunluğu *FAS* genindeki germline varyantları taşıırken, bir kısmında yapılan detaylı genetik analizlerde somatik *FAS* varyantları bildirilmiştir. Şu anda bu kliniğe sahip hastaların yaklaşık %20'sinde *FAS* genindeki heterozigot somatik varyantların yol açtığı bilinmektedir (73). Bu mutasyonlar embriyonel gelişimin herhangi bir aşamasında görülebilir ve somatik veya germ hattı hücrelerinde görülebilir. Somatik mutasyonların tespiti zordur çünkü mutasyonlar vücuttaki tüm hücrelerde değil, yalnızca belirli bir hücre grubunda bulunur ve gelişimin aşamalarına bağlı olarak farklı düzeyde varyant allel frekansı gözükabilir. Bu nedenle somatik mutasyonların tespitine yönelik tekniklerin daha iyi anlaşılması ve ilerlemesi, birçok yeni kusurun tanımlanmasına yol açabilir (109).

Anti-sitokin antikorları, özellikle yetişkin hastalarda görülen, sitokinlere bağlanarak sitokinin biyolojik fonksiyonu bloke edecek şekilde reseptöre bağlanmasını veya sitokini tüketerek sitokinin işlevini nötralize edecek şekilde etki sağlar. Bu şekilde, normalde sitokin yollarındaki genlerdeki mutasyonlara bağlı ortaya çıkan PİY'lere benzer bir fenotip gösterir (110). Fenokopiler, doğru tanı ve tedavi açısından büyük önem taşır. PİY fenokopilerine sahip hastalar, genetik olarak tanımlanmış PİY hastalarıyla benzer semptomlar gösterse de tedavi yaklaşımları farklılık gösterebilir. Genetik testlerde PİY mutasyonu saptanamayan hastalarda, somatik mutasyon ve otoantikor kaynaklı fenokopilerin değerlendirilmesi, tedaviye yön vermek için kritik olabilir (108). PİY fenokopilerine neden olan genetik defeklerin genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.43'te sunulmuştur (2).

Tablo 2.43. Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri

Hastalık	Genetik Bozukluk/Muhtemel Patogenez	Dolaşımdaki T Hücreleri	Dolaşımdaki B Hücreleri	İmmünglobulin	İlişkili Özellikler/Benzer Piy
Somatik mutasyonlarla ilişkili					
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS-SFAS)	<i>TNFRSF6</i> 'da somatik mutasyon	Artmış CD4-CD8-çift negatif (DN) αβ T hücreleri	Normal, ancak artmış CD5+ B hücre sayısı	Normal veya artmış	Splenomegali, lenfadenopati, otoimmün sitopeniler, Bozuk lenfosit apoptozu/ALPS-FAS (=ALPS tip Im)
RAS ile ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık (RALD)	<i>KRAS</i> 'ta somatik mutasyon (GOF)	Normal	B hücre lenfositozu	Normal veya artmış	Splenomegali, lenfadenopati, otoimmün sitopeniler, granülositoz, monositoz/ALPS-benzeri
RAS ile ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık (RALD)	<i>NRAS</i> 'ta somatik mutasyon (GOF)	Artmış CD4-CD8-çift negatif (DN) αβ T hücreleri	Lenfositoz	Normal veya artmış	Splenomegali, lenfadenopati, otoantikorlar/ALPS-benzeri
Kriyoprinopati, (Muckle-Wells /CINCA/NOMID-benzeri sendrom)	<i>NLRP3</i> 'te somatik mutasyon	Normal	Normal	Normal	Ürtiker benzeri döküntü, artropati, nörolojik belirtiler
<i>STAT5b</i> 'nin somatik mutasyonlarına bağlı hipereozinofilik sendrom	<i>STAT5B</i> 'de somatik mutasyon (GOF)	Normal	Normal	Normal	Eozinofili, atopik dermatit, ürtikeryal döküntü, ishal
VEXAS (vakuoller, E1 enzimi, X'e bağlı, otoinflammatuar, somatik) sendromu	<i>UBA1</i> 'de somatik mutasyon (XL)		Azalmış		Geç başlangıçlı tedaviye dirençli inflammatuar sendrom (ateş, sitopeniler, displastik kemik iliği, interstisyel nefrit, kondrit, vaskülit)
TLR8 GOF	<i>TLR8</i> 'de somatik mutasyon	Artmış (hafif) CD4+, CD8+ T hücreleri, efekör/bellek alt grupları; azalmış NK hücreleri	Normal B hücreleri/alt grupları, azalmış pDC'ler	Normal/düşük artmış IgG, IgM/IgA	Şiddetli sitopeniler, hepatosplenomegali, lenfadenopati; tekrarlayan enfeksiyonlar, hiposelüler kemik iliği, artmış proinflammatuar serum sitokinleri
Otoantikorlarla ilişkili					
Kronik mukokutanöz kandidiyazis	IL-17 ve/veya IL-22'ye karşı otoantikor	Normal	Normal	Normal	Endokrinopati, kronik mukokutanöz kandidiyazis/KMK
Mikobakterilere duyarlılık ile giden yetişkin başlangıçlı immün yetmezlik	IFNγ'ye karşı otoantikor	Azalmış naif T hücreleri	Normal	Normal	Mikobakteriyel, mantar, Salmonella VZV enfeksiyonları/MSMD veya CID
Tekrarlayan cilt enfeksiyonu	IL-6'ya karşı otoantikor	Normal	Normal	Normal	Stafilokokal enfeksiyonları/STAT3 eksikliği
Pulmoner alveolar proteinozis	GM-CSF'ye karşı otoantikor	Normal	Normal	Normal	Pulmoner alveolar proteinozis, kriptokokkal menenjit, yaygın nokardiyozis/CSF2RA eksikliği
Kazanılmış anjiyoödem	C1 inhibitörüne karşı otoantikor	Normal	Normal	Normal	Anjiyoödem/C1 INH eksikliği (herediter anjiyoödem)
Atipik Hemolitik Üremik Sendrom	Kompleman Faktör H'ye karşı otoantikor	Normal	Normal	Normal	aHUS = Alternatif kompleman yolğunun kendiliğinden aktivasyonu
Hipogamaglobulinemi ile giden timoma (Good sendromu)	Çeşitli sitokinlere karşı otoantikor	Artmış CD8+ T hücreleri	B hücreleri yok	Azalmış	İnvasiv bakteriyel, viral veya fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmünite, PRCa, liken planus, sitopeni, kolit, kronik ishal
Şiddetli COVID-19	Tip 1 IFN'lere (IFNα, IFNω) karşı otoantikor				SARS-CoV-2 ile giden şiddetli, yaşamı tehdit eden enfeksiyon

PRCA= saf kırmızı hücre aplazisi

2.2.11 Primer İmmün Yetmezlik Tanısında Genetik Testlerin Kullanımı

Günümüzde, PİY hastalarının değerlendirilmesinde genetik testler, tanı sürecinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. İleri immünolojik testlerle desteklenen klinik değerlendirme sonrası, genetik analizlerin doğru bir şekilde kullanılması, hastalığın tanısını doğrulamada veya şüpheli PİY vakalarında kesin tanıya ulaşmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu durum, genetik testlerin yalnızca tanı koymada değil, aynı zamanda hasta yönetiminde ve tedavi planlanmasında sağladığı önemli katkılar nedeniyle giderek artan bir öneme sahip olmasını sağlamıştır.

PİY hastalarının değerlendirilmesi ve genetik tanı ihtiyacının belirlenmesi sürecinde, hastayı izleyen ve değerlendiren hekimlerin dikkatle hareket etmesi gerekmektedir. Genetik tanıya duyulan ihtiyacın belirlenmesinin ardından, hasta için en uygun genetik testin seçimi, doğru tanıya en kısa sürede ve en düşük maliyetle ulaşılmasını hedeflemelidir. Bu süreçte klinisyenler, kullanılabilir genetik testlerin avantajlarını ve sınırlayıcı yönlerini iyi bir şekilde anlamalıdır. Bu bilgi, hasta özelinde en etkili yaklaşımın seçilmesini mümkün kılarak tanı sürecini optimize edecektir.

Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan genetik testler Karyotipleme, Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH), Kromozomal Mikroarray Analizi (KMA), Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplicification, MLPA), Hedeflenmiş Gen Panelleri (Targeted Gene Panels, TGP), Tüm Ekzom Dizileme (Whole Exome Sequencing, WES) ve Tüm Genom Dizileme (Whole Genome Sequencing, WGS) gibi yeni nesil dizileme testleri bulunmaktadır. Bu testler, genetik analizdeki farklı gereksinimlere ve hasta profiline göre seçilmelidir.

2.2.11.1 Karyotipleme

Karyotipleme, hücrelerin kromozom sayısını, yapısını ve olası anomalileri değerlendirmek amacıyla kullanılan önemli bir sitogenetik test yöntemidir. Karyotipleme sayesinde, kromozomal sayısal bozukluklar (örneğin, trizomiler) ve yapısal anomaliler (örneğin, translokasyonlar, delesyonlar) ayrıntılı bir şekilde tespit edilebilir. Bu yöntemle büyük kromozomal anomaliler saptanabilirken, küçük delesyonlar, duplikasyonlar ve nokta mutasyonları saptanamaz.

İmmün Yetmezlik, Sentromerik İnstabilite ve Fasiyal Anomali (ICF) sendromu, nadir görülen ancak genetik ve klinik açıdan dikkat çekici bir immün yetmezlik sendromudur. Bu

hastalık, özellikle kromozomal instabilite ile ayırt edilir ve genellikle 1., 9. ve 16. kromozomlarda meydana gelen karakteristik multiradyal konfigürasyonlarla tanımlanır. ICF sendromu, hem bağışıklık sisteminde fonksiyonel bozukluklara yol açan immün yetmezlik hem de sentromerik bölgelerdeki instabilite ile ilişkilidir. Klinik olarak bu durum, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, yüz anomalileri ve gelişimsel gerilik gibi belirtilerle ortaya çıkabilir (111).

Karyotipleme, ICF sendromunun tanısında kritik bir araçtır, çünkü bu test sayesinde kromozomlardaki spesifik multiradyal yapıların varlığı tespit edilebilir. Bu karakteristik bulgular, ICF sendromunu diğer kromozomal instabilite sendromlarından ayırmada önemli bir rol oynar. Bu nedenle, ICF sendromu şüphesi olan hastalarda karyotipleme yapılması, kesin tanı konulması ve hastalığın uygun bir şekilde yönetilmesi için gereklidir (111).

2.2.11.2 Floresan İn Situ Hibridizasyon

Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH), kromozomlarda belirli bir bölgenin varlığını ve yokluğunu saptamak için kullanılan bir moleküler sitogenetik yöntemdir. FISH, belirli bir kromozomal bölgeye hedefe özgü floresan işaretli DNA ve RNA probunun bağlanmasıyla çalışır. Hedeflenen bölgede bir değişiklik (örneğin delesyon, duplikasyon, translokasyon) varsa, bu probun bağlanma paterni değişir ve bu durum mikroskop altında doğrudan görselleştirilebilir. Mikrodelesyon ve mikroduplikasyon sendromlarını ve kromozomal translokasyonların tespitinde ideal bir yöntemdir. Ancak FISH sadece hedeflenen bölgeyi inceleyebilir ve diğer kromozomal değişiklikleri saptayamaz.

DiGeorge sendromu (22q11.2 delesyon sendromu), bağışıklık, kardiyak, gelişimsel ve endokrin bozukluklarla karakterize edilen kompleks bir genetik hastalıktır. Bu sendrom, çoğunlukla 22q11.2 kromozomal bölgesindeki 1.5-3 Mb'lık mikrodelesyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. FISH, DiGeorge sendromunun tanısında en sık kullanılan genetik analiz yöntemlerinden biridir (44).

2.2.11.3 Kromozomal Mikroarray Analizi

Kromozomal Mikroarray Analizi (KMA), genom genelindeki kromozomal anormalliklerin (delesyon, duplikasyon, anöploidi) saptanması için kullanılan yüksek çözünürlüklü bir genetik test yöntemidir. 200 kb'a kadar olan kopya sayısı değişikliklerini saptama özelliğine sahiptir. Sendromik bir tablo sergileyen ve tek bir aday genle fenotipi açıklanamayan olgularda ilk tercih edilmesi gereken genetik testtir. Ancak dengeli kromozomal anormallikleri ve küçük indel ve tek nükleotid değişikliklerini saptayamaz.

KMA, PİY genelinde DiGeorge sendromu tanısı haricinde sık kullanılan bir yöntem değildir. Yeni nesil dizileme teknolojileri ile kopya sayısı varyantlarının (CNV) tespitine yönelik gelişmeler olmasına rağmen, CNV tespitinde MLPA ve KMA altın standart olarak görülmektedir. MLPA sıklıkla gendeki ekzonik delesyonları saptayabilirken, KMA birkaç yüz kilobazlık değişiklikleri ortaya koymada başarılıdır.

2.2.11.4 Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu (MLPA)

MLPA, DNA veya RNA'daki belirli bölgelerdeki kopya sayısı değişikliklerini ve bazen de metilasyon durumunu tespit etmek için kullanılan hassas, hızlı ve ekonomik bir moleküler genetik analiz yöntemidir. Bu teknik, genetik hastalıkların tanısı ve araştırılması sırasında spesifik gen veya kromozomal bölgelerdeki delesyon ve duplikasyonları analiz etmek için sıkça tercih edilir.

Çeşitli primer immün yetmezliklerde bir veya her iki allelde delesyonlar görülebilmektedir. Özellikle *DOCK8*, *LRBA*, *CTLA4* ve *DCLRE1C* genlerindeki delesyonlar yayınlarda bildirilmiş olup, sıklıkla bu delesyonlar yeni nesil dizileme tarafından gözden kaçırılmaktadır (112–115). MLPA ve KMA testleri, bu gibi CNV varyantların tespitinde kullanılan güçlü iki yöntemdir.

2.2.11.5 Hedeflenmiş Gen Panelleri

Genetik teknolojilerdeki ilerlemelerle birlikte, genetik hastalıklar alanındaki bilgi birikimin hızla artmasına olanak sağlamıştır. İlk nesil dizileme yöntemi olan Sanger dizilemenin yüksek maliyet ve düşük çıktı gibi sınırlamalarının, yeni nesil dizileme analizleri (YNDA) ile aşılması, düşük maliyetle yüksek çıktı sunması açısından önemli bir ilerleme sağlamıştır. YNDA sayesinde, tüm genom dizileme ile genomun tamamı, tüm ekzom dizileme ile genomdaki tüm protein kodlayan bölgeler veya belirli bir hastalık ya da hastalık grubundan sorumlu bölgeler hedeflenmiş gen panelleri ile analiz edilebilmektedir. TGP, yalnızca belirli genleri hedef aldığı için daha az materyal gerektirir ve sınırlı sayıdaki gen üzerinde yapılan analiz, biyoinformatik süreçlerin daha az zaman ve kaynak kullanımıyla sonuçlanmasını sağlar. Bu durum, testin sonuçlanma süresini kısaltırken hassasiyetini artırır. Ek olarak, TGP'nin bu yapısı, WES veya WGS gibi geniş kapsamlı yöntemlere göre daha ekonomik bir alternatif oluşturur ve spesifik genetik tanı gereksinimlerini karşılamak için etkili bir çözüm sunar (116).

TGP'nin en önemli sınırlamalarından biri, yalnızca PİY ile ilişkili olduğu bilinen genleri incelemesidir. Bu nedenle, TGP ile yeni genlerin keşfi mümkün değildir. Ticari olarak sunulan birçok panel yalnızca ekzonik bölgeleri hedefler, bu da intronik varyantların tespit edilememesine yol açabilir. Ayrıca, uzun tekrar dizileri, büyük delesyon ve duplikasyonlar ve psödogen içeren genlerin analizi TGP ile gerçekleştirilemez. Ek olarak ticari paneller incelenen gen sayısı bakımından farklılık gösterebilir. Bu nedenle, test öncesinde hastalıkla ilişkili genlerin panelde yer alıp almadığının kontrol edilmesi büyük önem taşımaktadır. PİY hastalarına yönelik 160 genlik hedeflenmiş panelin kullanıldığı bir çalışmada, %25 oranında bir tanı başarısı görüldüğü bildirilmiştir (117).

2.2.11.6 Tüm ekzom dizileme

Tüm ekzom dizileme (WES), genomdaki tüm ekzom bölgelerinin yani protein kodlayan bölgelerinin dizilenmesi işlemidir. İnsan genomunun yaklaşık %1-2'sini oluşturan bu bölgeler, hastalıklara yol açabilecek genetik mutasyonların büyük bir kısmını barındırdığı için genetik hastalıkların araştırılmasında önemli bir yöntemdir. PİY hastalıklarında tanımlanan mutasyonların çoğunluğunun ekzonik bölgelerde yer aldığı göz önüne alındığında, WES, tüm genomun incelendiği WGS'ye kıyasla daha maliyet etkin ve daha verimli bir tanı yöntemi sunmaktadır. Özellikle son 10 yılda, tüm ekzom ve tüm genom dizileme yöntemlerinin uygulanması, primer immün yetmezlik hastalıklarında yeni genlerin keşfine ve bu hastalıkların etyopatogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur (118,119). PİY hastalarında WES'in kullanımının değerlendirildiği çalışmalarda %40'ların üzerinde tanı başarısı sağlandığı bildirilmiştir (119,120). Buna karşın WES'te özellikle CNV ve intronik varyantlar gözden kaçabilmektedir (115,121,122).

2.2.11.7 Tüm Genom Dizileme

Tüm genom dizileme (WGS), bir organizmanın DNA'sının tamamını, yani hem kodlayan (ekzon) hem de kodlamayan (intron, düzenleyici bölgeler ve diğer genomik elementler) bölgeleri kapsayacak şekilde analiz eden genetik bir dizileme yöntemidir. İnsan genomunun yaklaşık %98'i kodlamayan bölgelerden oluştuğundan, WGS, genomun geniş kapsamlı analizini yaparak genetik hastalıkların tanısında ve genetik varyasyonların tespitinde güçlü bir araç olarak kullanılır. Nokta mutasyonlarından geniş kromozomal yeniden düzenlemelere kadar geniş bir varyant yelpazesini analiz edebilir. Ancak çok büyük miktarlarda

veri elde edilir ve bu verilerin biyoinformatik analizi zaman alıcıdır. Ayrıca diğer yöntemlere kıyasla daha pahalıdır ve kodlamayan bölgelerde tespit edilen varyantların klinik anlamını belirlemek genellikle zordur.

PİY hastalarına WGS testinin uygulandığı bir çalışmada, WGS yeni varyantlar elde etmenin yanı sıra bazı genlerin farklı fenotiplerle olan ilişkisini, düzenleyici bölgelerin PİY'e olan katkısını ve bir aday geni tanımlamıştır (123). Günümüzde yüksek maliyetinden ve büyük veri setlerinin analizindeki zorluklardan dolayı genellikle diğer genetik test yöntemlerine tamamlayıcı bir rolde yer almaktadır.

2.2.12 Genetik Varyantların Sınıflandırılması ve ACMG Kılavuzu

Test sayılarının artması ve genetik veriye ilişkin bilgi birikiminin hızla genişlemesi, saptanan genetik değişikliklerinin klinik etkilerinin öngörülmesi sürecinde yepyeni zorlukları da beraberinde getirmiştir. Genetik varyantların, klinik olarak anlamlılığını doğru değerlendirmek, hasta yönetiminde ve hastalıkların tanı-tedavi süreçlerinde büyük önem taşımaktadır. Ayrıca artan veri miktarı ve varyantların çokluğu, bu süreci zorlaştırmakta ve yanlış veya eksik yorumlamaların önlenmesi için standart bir değerlendirme sistemine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, genetik değişikliklerin tüm dünyada standart ve bilimsel bir yaklaşımla ele alınması gerekliliği ortaya çıkmış ve bunun için genetik varyantların sınıflandırılmasına yönelik kılavuzlar geliştirilmiştir.

Bu doğrultuda, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji [American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)] 2015 yılında dizileme analizleri sonucunda elde edilen varyantların Mendelyan hastalıklarda yorumlanması için bir kılavuz yayınlamıştır. ACMG'nin bu kılavuzu, dizi analizlerinde elde edilen genetik varyantların klinik etkilerinin değerlendirilmesinde referans niteliğinde olup, hastalık patogeneze katkı sağlayan varyantları doğru ve güvenilir bir şekilde sınıflanmaya katkı sağlar (124).

Kılavuz, dizi analizleri sonucunda saptanan varyantları patojenik (P) varyant, olası patojenik (likely patojenik-LP) varyant, klinik önemi bilinmeyen varyant (Variant of Uncertain Significance-VUS), olası benign (likely benign-LB) varyant, benign (B) varyant olacak şekilde 5 ana kategoriye ayırmaktadır. Bu sınıflandırma, her bir varyantın klinik önemine ilişkin daha kapsamlı bilgi sağlamak ve bu bilgiye dayalı hasta yönetimini desteklemektedir. ACMG'nin sınıflandırma süreci, popülasyon verileri, biyoinformatik tahmin araçları, varyantın aile içindeki segregasyon analizleri ve diğer biyolojik verilerden oluşan çok sayıda parametreyi

içermektedir. Bu kriterler sayesinde, varyantın hastalıkla ilişkili olup olmadığı geniş kapsamda değerlendirilerek, doğru tanıya ulaşma olasılığı arttırılmaktadır. Örneğin, nadir görülen bir varyantın belirli bir popülasyondaki sıklığı, varyantın hastalıkla ilişkilendirilip ilişkilendirilmeyeceği konusunda önemli bir ipucu sağlar. Benzer şekilde, biyoinformatik tahmin programları, varyantın proteinin yapısını ve fonksiyonunu nasıl etkileyebileceğine dair tahminlerde bulunarak klinik karar verme sürecinde varyantın patojenitesi hakkında daha güvenilir ve bilimsel bir dayanak sağlar.

ACMG kılavuzu, varyantların raporlanması ve klinik olarak ele alınmasında önemli katkılar sağlamıştır. Bununla birlikte, genetik analiz sonuçlarının klinik etkileri açısından nihai karar verme süreci, klinisyen ve tıbbi genetik uzmanı arasındaki multidisipliner iş birliği ile desteklenmelidir. Genetik varyantların klinik olarak anlamlandırılmasında, biyoinformatik analizlerin ötesinde, hastanın klinik bulguları, aile öyküsü ve diğer tıbbi veriler de göz önünde bulundurularak kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.

2.2.13 Primer İmmün Yetmezliklerde Genetik Danışma: Prenatal ve PGT

Yaklaşımları

Genetik danışmanlık, özellikle akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkelerde, PİY'lerin yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Genetik danışma, hastalığın kalıtsal özelliklerini ve olası risk faktörlerini anlamaya yardımcı olur. Bu süreçte, hasta ve aileleri, hastalığın genetik geçiş mekanizmaları, sonraki gebeliklerdeki risk oranları ve diğer aile üyelerinin taşıyıcı olma olasılığı gibi konularda bilgilendirilir. Genetik danışmanlık, ailelerin bilinçli kararlar almasını sağlar ve doğacak çocukların sağlıklı olması için alınacak önlemleri kapsar. PİY hastalıklarında genetik geçiş riskinin yüksek olduğu durumlarda, prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı (PGT), sağlıklı çocuk elde etmede iki önemli seçenek olarak öne çıkmaktadırlar (125).

PGT, in vitro fertilizasyon sürecinde embriyoların genetik olarak test edilmesi ve sağlıklı embriyoların seçilmesi anlamına gelir. Bu yöntem sayesinde ciddi kalıtsal hastalıkların aktarılma riski azalır. Sağlıklı embriyo seçimi, hastalığın ailede bir sonraki nesle geçişini önlerken, hastaların sağlıklı çocuk sahibi olma şansını arttırır. Gebelik sürecinde ise, prenatal tanı için koryon villus örnekleme ve amniyosentez gibi yöntemler kullanılarak fetüsün genetik durumu değerlendirilebilmektedir. Bu şekilde doğum öncesi dönemde hastalık tanısı konularak doğum sonrası dönem için hızlı ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının uygulanmasına olanak sağlanır.

3. MATERYAL-METOT

Bu çalışma, 24.11.2016- 07.04.2022 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarına, Çocuk İmmünoloji ve Erişkin İmmünoloji Anabilim Dallarından Primer İmmün Yetmezlik (PIY) ön tanısıyla izlenen ve genetik tanı istemiyle başvurup 264 genlik hedeflenmiş yeni nesil dizi analizine başvuran 1470 hasta çalışmaya dahil edildi. Genetik incelemeye alınan 63 hasta, okuma kalitesinin yetersiz kalması, sekonder immün yetmezlik olması ve aile olarak panele alınmış ancak klinik bulgusu olmayan anne babalar olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 1417 hasta yaş ve cinsiyet özelliklerine göre pediatrik ve erişkin gruplara ayrıldı. Bu araştırma için Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24-8T/98 koduyla onay alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Primer immün yetmezlik nedeniyle takipli olmak

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Sekonder immün yetmezlik nedenleri ortaya konulmuş olgular

Başvuru anındaki yakınması, güncel yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, hastalık öyküsü, anne-baba akrabalık öyküsü ve ailede benzer başka hastalık öyküsü bilgileri hasta dosyalarından kaydedildi.

3.1 Moleküler Çalışmalar

Olgularda, Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında uygulanan hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ham verileri tekrar değerlendirildi.

Yeni nesil dizi analizi çalışmaları Ion S5 System cihazı ve Ion 530 çipi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hedef zenginleştirme için Ion AmpliSeq™ Primary Immune Deficiency Research Panel v2 kiti kullanılmıştır. Bu kit, primer immün yetmezlik hastalıkları ile ilgili 264 adet genin ekzon ve ekzon-intron bileşkelerini çoğaltabilecek şekilde tasarlanmıştır. Kite yer alan genler Tablo 5.1'de verilmiştir.

Yeni Nesil Dizi Analizi Protokolü:

1. Hasta Kan Örneklerinin Alınması ve Transferi: Klinik olarak uygun hasta kan örnekleri, steril koşullarda alınarak, biyolojik numunelerin korunması için gerekli koşulları sağlayan transfer protokollerine uygun şekilde laboratuvara ulaştırıldı.

2. Genomik DNA Elde Edilmesi: Periferik kandaki hücrelerden genomik DNA izolasyonu, yüksek saflık ve bütünlük sağlamak amacıyla optimize edilmiş DNA izolasyon yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilir. Çalışmamızdaki DNA'lar, QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) kullanılarak tam kandan ekstrakte edilmiştir. İzole edilen gDNA'lar belirtilen protokole göre Qubit dsDNA HS Assay kiti (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılarak Qubit 4 florometre cihazı (Thermo Fisher Scientific, ABD) ile ölçüldü.

3. Yeni Nesil Dizileme: Elde edilen DNA'lardan çalışılan gen bölgeleri Ion AmpliSeq Library Kit Plus Ion AmpliSeq™ Primary Immune Deficiency Research Panel v2 ile çoğaltıldı. Oluşan ürünler IonXpress Barcode Adapters Kit ile barkodlandı. Safılaştırma işlemi Agentcourt AMPure XP reagent ve %70 etanol ile gerçekleştirildi. Ve Ion Library Quantitation Kit ile miktar tayini gerçekleştirildi. Kütüphanenin dizileme için hazırlık aşamaları Ion Chef™ System cihazında gerçekleştirildi ve hazırlanan örnekler yüksek hassasiyetli yeni nesil dizi analizi gerçekleştirmek amacıyla Ion S5™ System yüklendi.

Tablo 3.1. Hedef zenginleştirmede kullanılan panelin kapsadığı genler

<i>ACP5</i>	<i>CARD11</i>	<i>CSF2RA</i>	<i>IFNGR1</i>	<i>JAK3</i>	<i>NLRP3</i>	<i>RNASEH2C</i>	<i>TGFB2</i>
<i>ACTB</i>	<i>CARD9</i>	<i>CTLA4</i>	<i>IFNGR2</i>	<i>LAMTOR2</i>	<i>NOD2</i>	<i>RNF168</i>	<i>TICAM1</i>
<i>ADA</i>	<i>CASP10</i>	<i>CTPS1</i>	<i>IGHG2</i>	<i>LCK</i>	<i>NOP10</i>	<i>RNF31</i>	<i>TINF2</i>
<i>ADAM17</i>	<i>CASP8</i>	<i>CTSC</i>	<i>IGHM</i>	<i>LIG1</i>	<i>NRAS</i>	<i>RPSA</i>	<i>TLR3</i>
<i>ADAR</i>	<i>CCBE1</i>	<i>CXCR4</i>	<i>IGKC</i>	<i>LIG4</i>	<i>ORAI1</i>	<i>RTEL1</i>	<i>TMC6</i>
<i>AICDA</i>	<i>CD19</i>	<i>CYBA</i>	<i>IGLL1</i>	<i>LPIN2</i>	<i>PGM3</i>	<i>SAMHD1</i>	<i>TMC8</i>
<i>AIRE</i>	<i>CD247</i>	<i>CYBB</i>	<i>IKBKG</i>	<i>LRBA</i>	<i>PIGA</i>	<i>SBDS</i>	<i>TNFRSF13B</i>
<i>AK2</i>	<i>CD27</i>	<i>DCLRE1C</i>	<i>IKZF1</i>	<i>LRRC8A</i>	<i>PIK3CD</i>	<i>SERPING1</i>	<i>TNFRSF13C</i>
<i>AP3B1</i>	<i>CD3D</i>	<i>DKC1</i>	<i>IL10</i>	<i>LYST</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>SH2D1A</i>	<i>TNFRSF1A</i>
<i>AP3D1</i>	<i>CD3E</i>	<i>DNMT3B</i>	<i>IL10RA</i>	<i>MAGT1</i>	<i>PLCG2</i>	<i>SKIV2L</i>	<i>TNFRSF4</i>
<i>APOL1</i>	<i>CD3G</i>	<i>DOCK2</i>	<i>IL10RB</i>	<i>MALT1</i>	<i>PMS2</i>	<i>SLC11A1</i>	<i>TNFSF12</i>
<i>ARTN</i>	<i>CD40</i>	<i>DOCK8</i>	<i>IL12B</i>	<i>MASP2</i>	<i>PNP</i>	<i>SLC37A4</i>	<i>TPP2</i>
<i>ATM</i>	<i>CD40LG</i>	<i>ELANE</i>	<i>IL12RB1</i>	<i>MBL2</i>	<i>POLE</i>	<i>SMARCA1</i>	<i>TRAC</i>
<i>BCL10</i>	<i>CD46</i>	<i>EPCAM</i>	<i>IL12RB2</i>	<i>MCM4</i>	<i>PRF1</i>	<i>SP110</i>	<i>TRAF3IP2</i>
<i>BLM</i>	<i>CD59</i>	<i>EPG5</i>	<i>IL17F</i>	<i>MEFV</i>	<i>PRKCD</i>	<i>SPPL2A</i>	<i>TREX1</i>
<i>BLNK</i>	<i>CD79A</i>	<i>F12</i>	<i>IL17RA</i>	<i>MKL1</i>	<i>PRKDC</i>	<i>STAT1</i>	<i>TRNT1</i>
<i>BLOCS6</i>	<i>CD79B</i>	<i>FADD</i>	<i>IL17RC</i>	<i>MLPH</i>	<i>PSMB8</i>	<i>STAT2</i>	<i>TTC37</i>
<i>BTK</i>	<i>CD81</i>	<i>FAS</i>	<i>IL1RN</i>	<i>MRE11A</i>	<i>PSTPIP1</i>	<i>STAT3</i>	<i>TTC7A</i>
<i>CIQA</i>	<i>CD8A</i>	<i>FASLG</i>	<i>IL21</i>	<i>MS4A1</i>	<i>PTPN6</i>	<i>STAT4</i>	<i>TYK2</i>
<i>CIQB</i>	<i>CEBPE</i>	<i>FCGR3B</i>	<i>IL21R</i>	<i>MSH6</i>	<i>PTPRC</i>	<i>STAT5B</i>	<i>UNC119</i>
<i>CIQC</i>	<i>CECR1</i>	<i>FCN3</i>	<i>IL2RA</i>	<i>MVK</i>	<i>RAB27A</i>	<i>STIM1</i>	<i>UNC13D</i>
<i>C1R</i>	<i>CFB</i>	<i>FERMT3</i>	<i>IL2RG</i>	<i>MYD88</i>	<i>RAC2</i>	<i>STK4</i>	<i>UNC93B1</i>
<i>CIS</i>	<i>CFD</i>	<i>FOXN1</i>	<i>IL6</i>	<i>MYO5A</i>	<i>RAG1</i>	<i>STX11</i>	<i>UNG</i>
<i>C2</i>	<i>CFH</i>	<i>FOXP3</i>	<i>IL7R</i>	<i>NBN</i>	<i>RAG2</i>	<i>STXBP2</i>	<i>USB1</i>
<i>C3</i>	<i>CFHR1</i>	<i>FPR1</i>	<i>INO80</i>	<i>NCF1</i>	<i>RBCK1</i>	<i>TAP1</i>	<i>VPS13B</i>
<i>C4A</i>	<i>CFHR3</i>	<i>G6PC3</i>	<i>IRAK4</i>	<i>NCF2</i>	<i>RFX5</i>	<i>TAP2</i>	<i>VPS45</i>
<i>C4B</i>	<i>CFI</i>	<i>GATA2</i>	<i>IRF3</i>	<i>NCF4</i>	<i>RFXANK</i>	<i>TAPBP</i>	<i>WAS</i>
<i>C5</i>	<i>CFP</i>	<i>GFI1</i>	<i>IRF8</i>	<i>NFKB2</i>	<i>RFXAP</i>	<i>TAZ</i>	<i>WIPF1</i>
<i>C6</i>	<i>CIB1</i>	<i>GPI</i>	<i>ISG15</i>	<i>NFKB1A</i>	<i>RHOH</i>	<i>TBK1</i>	<i>WRAP53</i>
<i>C7</i>	<i>CIITA</i>	<i>HAX1</i>	<i>ITCH</i>	<i>NHEJ1</i>	<i>RLTPR</i>	<i>TBX1</i>	<i>XIAP</i>
<i>C8A</i>	<i>CLEC7A</i>	<i>ICOS</i>	<i>ITGB2</i>	<i>NHP2</i>	<i>RMRP</i>	<i>TCF3</i>	<i>XRCC4</i>
<i>C8B</i>	<i>CORO1A</i>	<i>IFIH1</i>	<i>ITK</i>	<i>NLRC4</i>	<i>RNASEH2A</i>	<i>TERC</i>	<i>ZAP70</i>
<i>C9</i>	<i>CR2</i>	<i>IFNG</i>	<i>JAGN1</i>	<i>NLRP12</i>	<i>RNASEH2B</i>	<i>TERT</i>	<i>ZBTB24</i>

4. Biyoinformatik Analiz: Dizileme sonrasında Torrent Server yazılımına aktarılan verilere ait BAM dosyaları, önce çalışmaların kalite incelemeleri, kapsanmayan ya da yeterli tekrar okuma saptanamamış bölgeler araştırıldı ve analiz için Ion Reporter Uploader programı kullanılarak bulut tabanlı Ion Reporter™ Software varyant analizi, anotasyonu ve raporlama programına aktarıldı. Hedef bölgelere ait BED dosyası eklenerek ve Human Genome 19 (hg19) (GRCh37) referens genomuna dayanarak gerekli parametreler önerilen aralıklarda tutularak, Ion Reporter’da analiz akış şeması oluşturuldu.

3.2 Varyant Önceliklendirme ve Doğrulama

Her bir hasta, belirlenen akış şeması doğrultusunda Ion Reporter™ yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Elde edilen varyantlar, minör allel frekansı %1’in altında olacak şekilde NCBI dbSNP, 1000 Genomes Project, Exome Aggregation Consortium (ExAC) ve Genome Aggregation Database (gnomAD) gibi veritabanları ile çalışma grubumuzda gözlenen in-house yaygın varyantlar dikkate alınarak filtrelenmiştir. Filtreleme işleminden sonra, sinonim varyantlar ve ekzon sınırına 10 baz çiftten uzak intronik varyantlar ilk aşamada değerlendirme dışı bırakılmıştır.

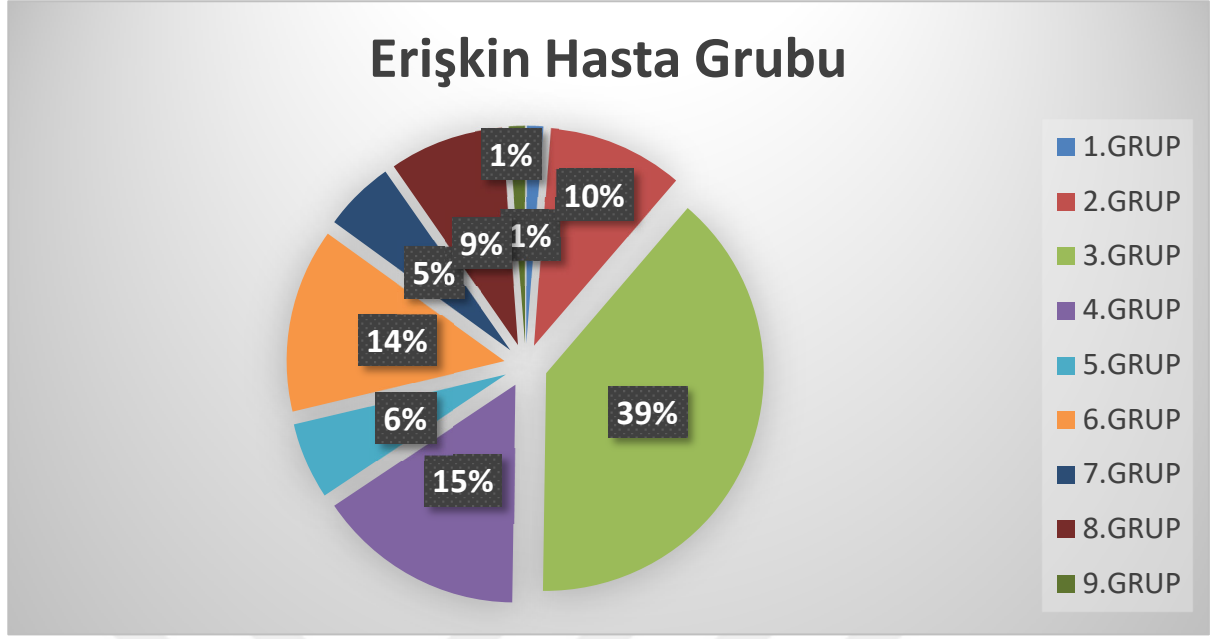
Sonrasında kalıtım modeline göre elde edilen homozigot, birleşik heterozigot, heterozigot ve hemizigot varyantlar, Integrative Genomics Viewer (IGV) yazılımı kullanılarak görselleştirilmiştir. Varyant isimlendirilmeleri, HGVS Nomenklatüre göre yapılmıştır. Yeni varyantların klinik önemi, American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ve Association for Molecular Pathology (AMP) tarafından önerilen standartlar ve kılavuzlar kullanılarak değerlendirildi. Hastalıkla ilişkili varyantlara özgü bilgiler ClinVar ve OMIM’den elde edildi. Ayrıca yeni varyantların protein yapısı üzerindeki etkisi GERPP, Polyphen-2 ve SIFT gibi tahmin araçları kullanılarak değerlendirildi. Splice varyantlarsa SpliceAI, dbSCSNV Ada, dbSCSNV RF ve Mobi Details veri tabanının Splicing Pipeline Prediction (SPiP) skorlaması kullanılarak değerlendirildi. Varyant patojenitesi ACMG önerileri doğrultusunda Franklin, Varsome, ClinVar, GeneBe ve Mobi Details veri tabanları kullanılarak değerlendirildi. Tüm yeni genetik varyantlar patojeniteleri, kalıtım modelleri ve klinik bulguları açısından değerlendirildi. Ek olarak, YNDA aracılığıyla tanımlanan aday patojenik varyantlar, ABI PRISM 3500 DNA analyzer’da (Applied Biosystems) Sanger dizileme kullanılarak doğrulandı ve ardından segregasyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Genetik incelemeye alınan ve çalışmaya dahil edilen 1417 hasta yaş gruplarına göre incelendiğinde 247 tanesi 18 yaş üstü olan erişkin grupta gruplandırıldı, kalan 1170 hasta 18 yaş altı olacak şekilde pediatrik grup olarak gruplandırıldı. Erişkin hasta popülasyonuna cinsiyet özelliklerine göre bakıldığında çalışmaya alınan 247 erişkin hastadan 124'ü kadın hasta ve 123'ü erkek hasta olduğu saptandı. Pediatrik hasta grubunun cinsiyet özellikleri ise 1170 hastanın 433'ü kız cinsiyette, 737'i erkek cinsiyette olduğu bulundu. Hastalar Human Phenotype Ontology'deki fenotipik özelliklere göre uygun olduğu düşünülen gruplara alındı.

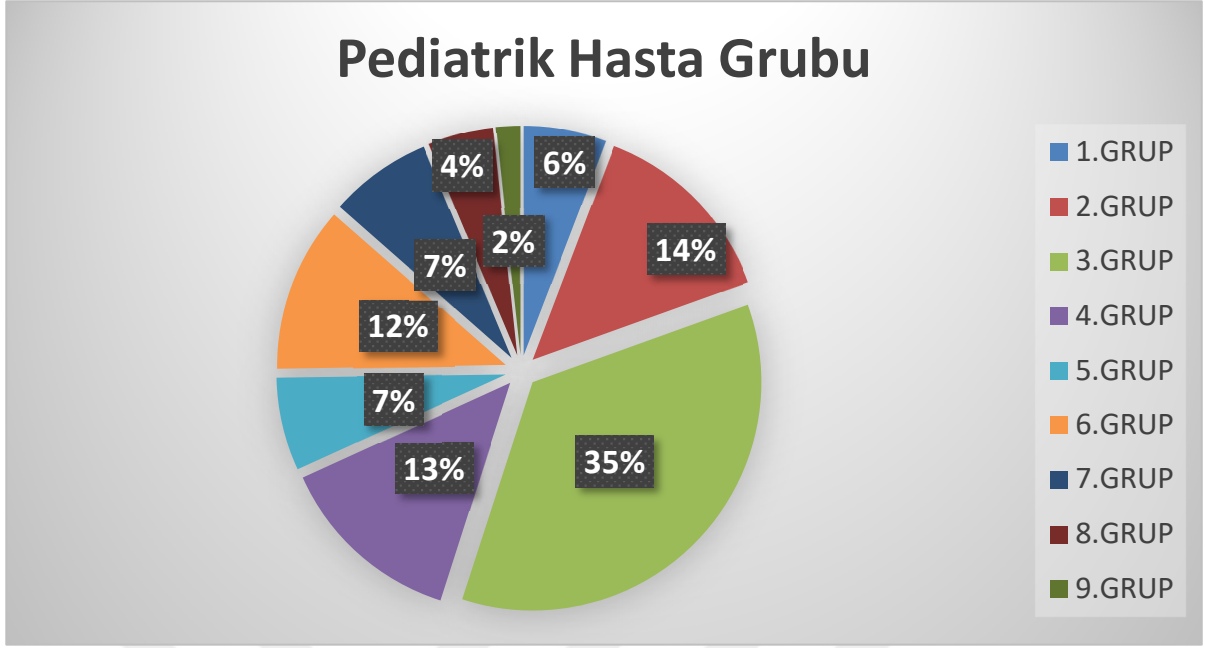
4.1 Hastaların Fenotipik Özelliklere Göre PİY Alt Gruplarına Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 247 erişkin hastadan fenotipik özelliklerine göre en sık saptanan PİY alt grubu 96 hasta (%38,9) ile 3.grup olan antikor eksiklikleri grubu olmuştur. Bunu sırasıyla 38 hasta ile 4. grup olan immün disregülasyon hastalıkları (%15,4), 34 hasta ile 6.grup olan doğal immünite bozuklukları (%13,7), 25 hasta ile 2. grup olan sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezlikler (%10,1), 21 hasta ile grup 8 olan kompleman eksikliği (%8,5) grubu takip etmiştir. Daha az sıklıkta 14 hasta (%5,7) ile 5. grup olan fagositer sistem bozuklukları, 13 hasta (%5,3) ile 7.grup olan otoinflamatuar hastalıkları, 3 hasta (%1,2) ile 1. grup olan kombine immün yetmezlikler ve son olarak 3 hasta (%1,2) ile 9.grup olan kemik iliği yetmezlik sendromları gözlenmiştir. Son grup olan PİY fenokopileri grubu ön tanıli herhangi bir hasta çalışmada yoktur. Erişkin PİY hastalarının alt gruplara göre dağılımı Şekil 4.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Erişkin Hasta Grubunun PİY Alt Gruplarına Dağılımı

Çalışmaya alınan 1170 pediatrik grup hastasının fenotipik özelliklere göre en sık görülen PİY alt grubu 414 hasta (%35,4) ile antikör eksikliklerinin olduğu 3. gruptur. Takip eden gruplar, 160 hastayla (%13,7) 2. grup sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezlikler, 155 hastayla (%13,2) 4.grup immün disregülasyon hastalıkları ve 137 hastayla (%11,7) 6.grup doğal immünite bozuklukları gelmektedir. Kalan hastalar fenotipik özelliklerine göre şu şekilde gruplandırılmıştır, 85 hasta (%7,2) 7.grup otoinflamatuar hastalıklar, 77 hasta (%6,6) 5.grupta fagositer sistem bozuklukları, 68 hasta (%5,8) 1.grupta kombine immün yetmezlikler, 54 hasta (%4,6) 8.grup kompleman eksiklikleri ve son olarak 20 hastayla (%1,7) 9.grup kemik iliği yetmezlik sendromları olarak dağılmıştır. 10.grup olan PİY fenokopileri grubu ön tanıli herhangi bir hasta çalışmada bulunmamaktadır. Pediatrik PİY hastalarının alt gruplara göre dağılımı Şekil 4.2.'de gösterilmektedir.



Şekil 4.2. Pediatrik Hasta Grubunun PİY Alt Gruplarına Göre Dağılımı

4.2 PİY Alt Gruplarının Demografik Özellikleri

3 erişkin ve 68 çocuk hasta fenotipik özelliklere göre grup 1 kombine immün yetmezliklere dahil edildi. 3 erişkin hastanın 2'si kadın 1'i erkek cinsiyette olup, yaşa göre dağılımları 33.6 'dır. 2 hastada akraba evliliği olduğu saptandı. Pediatrik grupta 25'i kız 43'ü erkek cinsiyettedir. 1 yaş altında 41 çocuk olup ortalama yaş 4,63 ay iken, 1 yaş üstünde 27 çocuk olup ortalama yaş 4,22 yaş olarak bulundu. 36 hastada akraba evliliği, 4 hastada anne babanın aynı köyden olduğu saptandı.

25 erişkin hasta ve 160 çocuk hasta fenotipik özelliklerine göre grup 2 sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezliklere dahil edildi. Erişkin hastaların 7'si kadın, 18'i erkek cinsiyetteydi. Ortalama yaş 38.16 olup, 5 hastada akraba evliliği ve 3 hastanın anne babası aynı köyden olduğu saptandı. Pediatrik grupta 160 çocuktan 48'i kız, 112'si erkek cinsiyetteydi. 1 yaş altı 27 çocuk bulunup ortalama yaş 5 ay olup, 1 yaş üstünde 133 çocuk bulunurken ortalama yaş 7.4 yaş bulundu. 38 hastada akraba evliliği, 3 hastada anne babasının aynı köyden olduğu saptandı.

96 erişkin ve 414 çocuk hasta fenotipik özelliklere göre grup 3 olarak adlandırılan antikor eksiklikleri grubuna dahil edildi. Erişkin hastaların 43'ü kadın, 53'ü erkek cinsiyettedir. Ortalama yaş 38,8 yaş olup, 17 hastada akraba evliliği ve 6 hastada anne babanın aynı köyden olduğu saptandı. Pediatrik grupta 132'si kız, 272'si erkek cinsiyettedir. 1 yaş altı 16 çocuk olup

ortalama yaş 6,87 ayken, 1 yaş üstü 398 çocuk olup ortalama yaş 7,63 yaş bulundu. 50 hastada akraba evliliği, 8 hastada anne babanın aynı köyden olduğu saptandı.

38 erişkin ve 155 çocuk hasta fenotipik özelliklerine göre grup 4 olarak adlandırılan immün disregülasyon bozuklukları grubuna dahil edildi. Erişkin hastaların 17'si kadın 21'i erkek cinsiyettedir. Ortalama yaş 32,97 olup, 7 hastada akraba evliliği ve 2 hastada anne babanın aynı köyden olduğu saptandı. Pediatrik grupta 55'i kız 100'ü erkek cinsiyettedir. 1 yaş altı 17 çocuk olup ortalama yaş 5,78 ayken, 1 yaş üstü 138 çocuk olup ortalama yaş 8,36 yaş bulundu. 43 hastada akraba evliliği, 7 hastada anne babanın aynı köyden olduğu saptandı.

14 erişkin ve 77 çocuk hasta fenotipik özelliklerine göre grup 5 fagositer sistem bozukluklarına dahil edildi. Erişkin hastaların 4'ü kadın 10'u erkek cinsiyettedir. Ortalama yaş 32,07 olup, 3 hastada akraba evliliği ve 1 hastada anne babanın aynı köyden olduğu saptandı. Pediatrik grupta 38 hasta kız, 39 hasta erkek cinsiyettedir. 1 yaş altı 20 çocuk olup ortalama yaş 3,3 ayken, 1 yaş üstü 57 çocuk olup ortalama yaş 5,92 yaş bulundu. 18 hastada akraba evliliği, 5 hastada anne babanın aynı köyden olduğu saptandı.

34 erişkin ve 137 çocuk hasta fenotipik özelliklerine göre grup 6 doğal immünite bozukluklarına dahil edildi. Erişkin hastaların 24'ü kadın 11'i erkek cinsiyettedir. Ortalama yaş 38,64 olup, 5 akraba evliliği ve 2 hastanın anne babanın aynı köyden olduğu saptandı. Pediatrik gruptaki hastaların 66 tanesi kız, 71 tanesi erkek cinsiyettedir. 1 yaş altı 19 çocuk olup ortalama yaş 5,9 ayken, 1 yaş üstünde 118 çocuk olup ortalama yaş 7,46 yaş bulundu. 28 hastada akraba evliliği, 5 hastada anne babanın aynı köyden olduğu saptandı.

13 erişkin ve 85 çocuk hasta fenotipik özelliklerine göre grup 7 otoinflamatuar hastalıklar grubuna dahil edildi. Erişkin hastaların 9'u kadın 4'ü erkek cinsiyettedir. Ortalama yaş 33.3 olup, 1 hastada akraba evliliği saptandı. Pediatrik grupta 33 tanesi kız ve 52 tanesi erkek cinsiyettedir. 1 yaş altı 2 tane çocuk olup ortalama yaşları 7 aydır. 1 yaş üstünde 83 tane çocuk olup bunların ortalama yaşı 8.6 bulundu. 17 hastada akraba evliliği, 1 hastada anne babanın aynı köyden olduğu saptandı.

21 tane erişkin ve 55 tane çocuk hasta fenotipik özelliklerine göre grup 8 olarak adlandırılan kompleman eksiklikleri grubuna dahil edildi. 21 erişkin hastanın 14'ü kadın 7'si erkek cinsiyettedir. Ortalama yaş 32.6 olup, 2 hastada akraba evliliği ve 1 hastada anne babanın aynı köyden olduğu saptandı. Pediatrik grupta bulunan 55 hastanın 22'si kız, 33'ü erkek cinsiyettedir. 1 yaş altında 2 hasta vardır ortalama yaşları 6 ay iken, 1 yaş üstünde 52 hasta olup

ortalama yaş 8.7 yaştır. 9 hastada akraba evliliği, 2 hastada anne babanı aynı köyden olduğu saptandı.

3 erişkin ve 19 çocuk hasta fenotipik özelliklerine göre grup 9 kemik iliği yetmezlik sendromlarına dahil edildi. Erişkin hastalarımızın 2'si kadın 1'i erkek cinsiyette olup, grubun yaş ortalaması 35.3'tür. 2 hastada akraba evliliği olduğu saptandı. Pediatrik grupta bulunan 19 hastanın 13'ü kız 6'sı erkek cinsiyettedir ve 1 yaş altında 1 çocuk olup ortalama yaş 8 ay iken, 1 yaş üstünde 18 çocuk olup ortalama yaş 9.6 yaş olarak bulundu. 8 hastada akraba evliliği, 1 hastada anne ve babanın aynı köyden olduğu saptandı.

Erişkin ve pediatrik gruba bir arada baktığımızda 291 hastamızda akraba evliliği ve 51 hastamızda aynı köyden olma durumu saptanmıştır. Toplam orana bakacak olursak %24 oranında (342/1417) hastalarımız arasında akraba evliliği ve aynı köyden olma durumu saptandı.

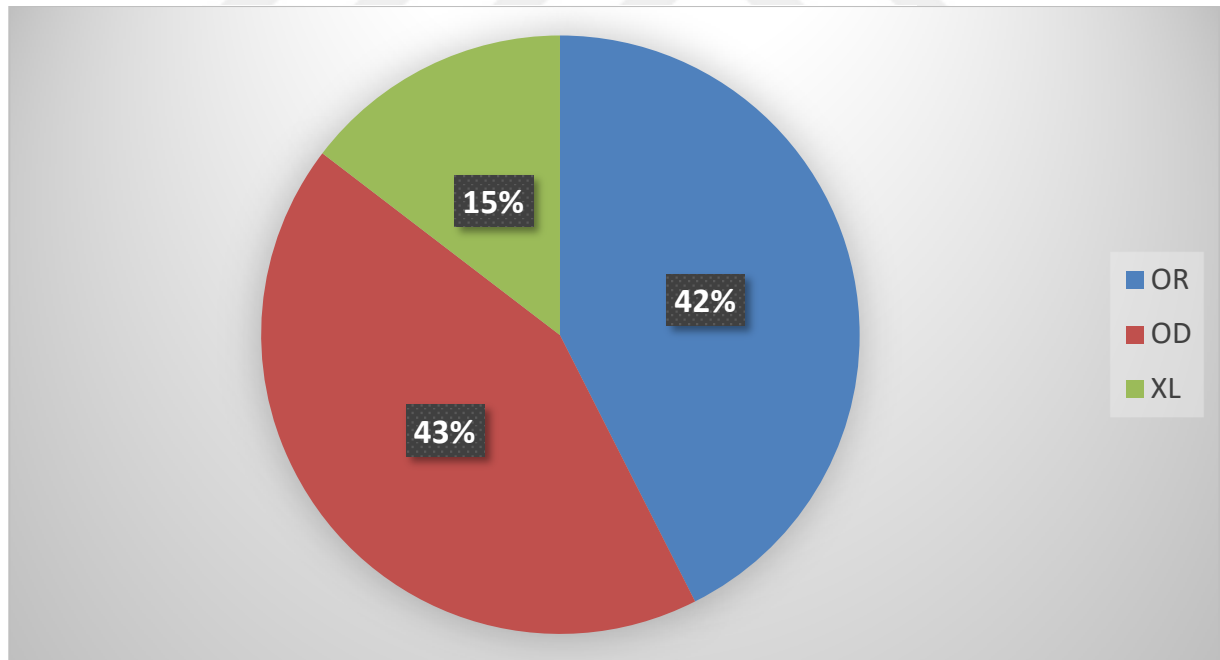
4.3 PİY Hastalarının Moleküler Özellikleri

Primer immün yetmezlik ön tanılı 247 erişkin hastaya yapılan hedefli YNDA'de 67 hastada klinik olarak anlamlı varyant saptandı. Bu hasta grubunda hedefli panelin tanı koymadaki başarı oranı %27,1 olarak bulundu. 1170 primer immün yetmezlik ön tanılı pediatrik grup hastasına yapılan hedeflenmiş YNDA'de 294 hastada klinik olarak anlamlı varyant saptandı. Bu hasta grubunda hedefli panelin tanı koymadaki başarı oranı %25 olarak bulundu. En çok varyant saptanan PİY alt grubu her iki grupta da Antikor eksiklikleri grubu olmuştur. Saptanan varyantların PİY alt gruplarına göre sıklığı Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Saptanan Varyantların PİY Alt Gruplarına Göre Dağılımı

	Erişkin Grup	Pediyatrik Grup
1.	Antikor Eksiklikleri (%27)	Antikor Eksiklikleri (%28)
2.	İmmün Disregölasyon Bozuklukları (%19,7)	Otoinflamatuvar Hastalıklar (%15,6)
3.	Otoinflamatuvar Hastalıklar (%12,7)	Kombine İmmün Yetmezlikler (%12,6)
4.	Fagositer Sistem Bozuklukları (%9,9)	Sendromik Özelliklere sahip Kombine İmmün Yetmezlikler (%10,6)
5.	Doğal İmmünite Bozuklukları (%8,5)	İmmün Disregölasyon Bozuklukları (%9,6)
6.	Kompleman Eksiklikleri (%8,5)	Kompleman Eksiklikleri (%8,2)
7.	Kombine İmmün Yetmezlikler (%7)	Fagositer Sistem Bozuklukları (%7,9)
8.	Sendromik Özelliklere sahip Kombine İmmün Yetmezlikler (%5,6)	Doğal İmmünite Bozuklukları (%6)
9.	Kemik İliğı Yetmezlik Sendromları (%1,4)	Kemik İliğı Yetmezlik Sendromları (%1,3)
10.	PİY Fenokopileri (0 hasta)	PİY Fenokopileri (%0,3)

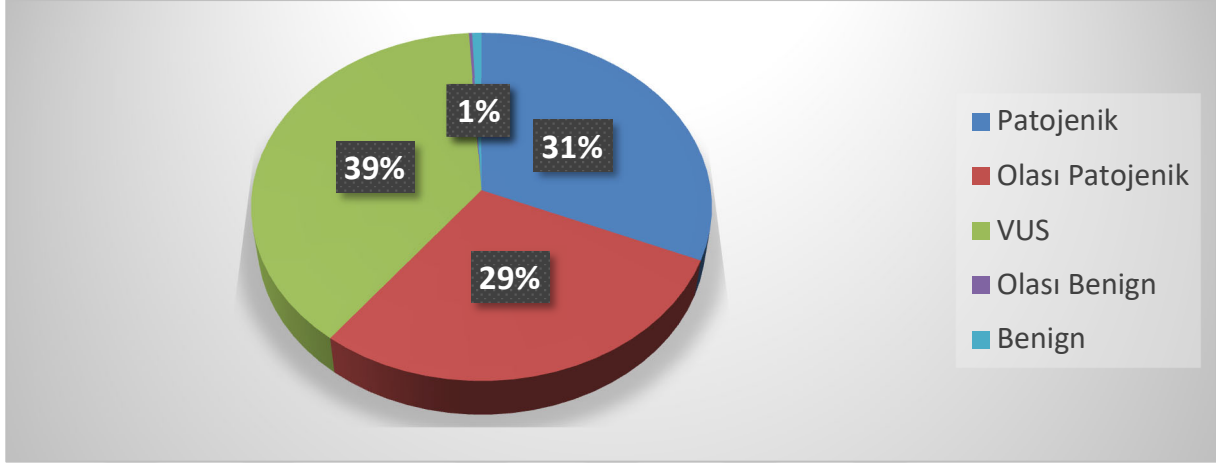
Toplamda 361 hastada klinik olarak anlamlı varyant saptanmıştır. Hastalarda saptanan varyantların kalıtım özelliklerine göre bakıldığında 158'si OD (%43), 157'si OR (%42) ve 54'ü X geçişli (%15) varyant saptandı. 1 varyant somatik ve 1 tanesi de kalıtımı belirsiz varyant olarak saptandı. Saptanan varyantların kalıtım özellikleri Şekil 4.3.'te verilmiştir.



Şekil 4.3. Varyantların Kalıtım Özellikleri

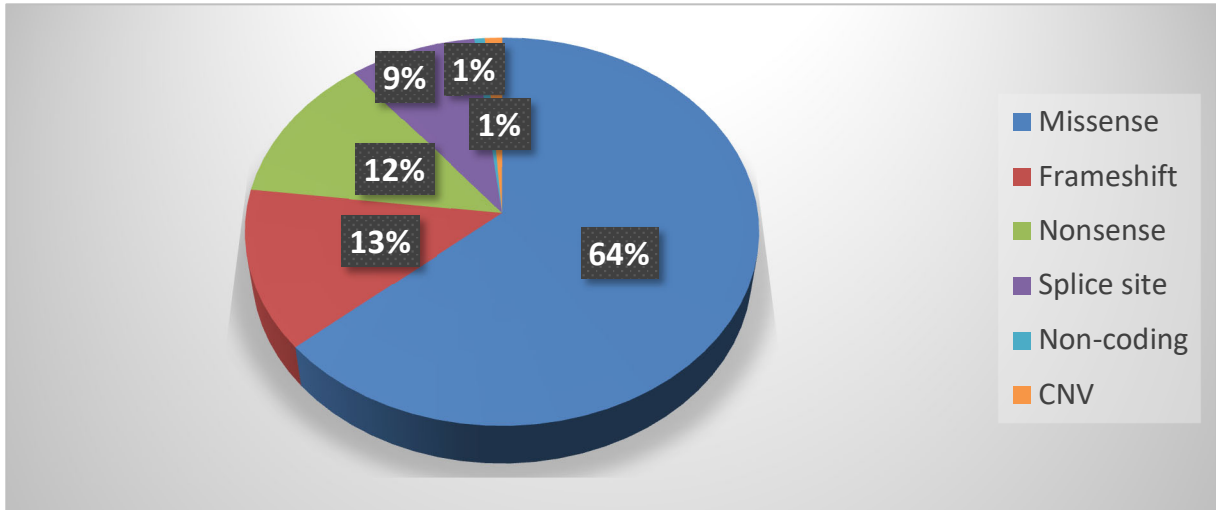
Saptanan varyantlar ACMG sınıflandırılmasına göre değerlendirildiğinde 131 patojenik varyant (%31), 120 olası patojenik varyant (%29) ve 161 adet önemi belirsiz varyant (VUS)

(%39) saptandı. Ek olarak 1 olası benign ve 3 benign varyant saptandı. Saptanan varyantların ACMG sınıflaması Şekil 4.4.'te verilmiştir.



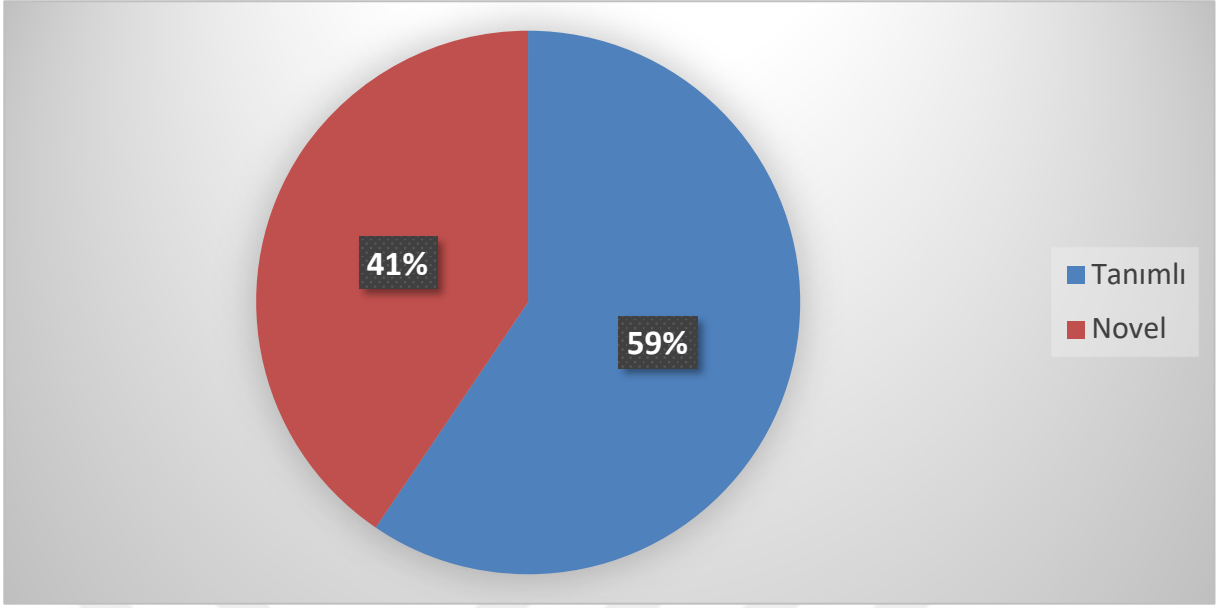
Şekil 4.4. Varyantların ACMG Sınıflaması

Saptanan mutasyonların türlerine baktığımızda 268 missense varyant (%64), 56 frameshift varyant (%13), 52 nonsense varyant (%12) ve 37 splice varyant (%9) saptandı. Ek olarak 5 CNV varyantı, 3 noncoding ve 1 sinonim varyant saptandı. Saptanan mutasyonların türleri Şekil 4.5.'te verilmiştir.



Şekil 4.5. Mutasyon Türleri

Saptanan varyantların 251'i tanımlı ve 171'i novel varyant olarak saptandı. Varyantların literatür verileri Şekil 6.6.'da verilmiştir. Klinik olarak anlamlı varyant saptanan hastalardaki akrabalık ve anne baba aynı köyden olma oranı %32 olarak saptandı. (361 hastada 109 hasta)



Şekil 4.6. Varyantların Literatür Verileri

4.3.1 Kombine İmmün Yetmezlik Varyantları

Genetik inceleme sonrası 5 erişkin ve 38 çocukta kombine immün yetmezlik grubu genlerinden klinik ile ilişkili varyantlar saptandı. Saptanan varyantlar Tablo 6.2.'de verilmiştir. Erişkin hastalarda en sık 2 hastayla *CD40LG* varyantları ve 2 hastayla MHC I eksikliğine yol açan *TAP1* ve *TAP2* varyantları saptandı. Nijmegen Breakage benzeri sendrom ön tanılı bir hastada da *NHEJ1* varyantı saptandı. 3 adet OR geçişli, 2 adet X'e bağlı geçiş gösteren varyant saptandı. 3 nonsense, 1 frameshift ve 1 missense varyant saptandı. 3 tanımlı ve 2 novel varyant saptandı.

Çocuk hastalarda en sık saptanan varyantlar 14 hasta ile otozomal resesif kalıtmı SCID grubuna aitti. 4 hastada *RAG1*, 4 hastada *RAG2*, 2 hastada *JAK3*, 2 hastada *DCLRE1C*, 1 hastada *ADA* ve 1 hastada *IL7R* varyantları saptandı. X'e bağlı SCID kliniğini oluşturan *IL2RG* varyantları 7 hastada görülürken, tek başına bakıldığında SCID kliniği ile gelenlerde en sık saptanmış olan gendir. Leaky SCID ön tanısıyla gelen 3 hastanın 2'sinde *LIG4* varyantları ve 1 hastada da *PRKDC* varyantları saptandı. 3 hastada MHC II eksikliğine yol açan *CIITA* (2 hastada) ve *RFX5* (1 hastada) varyantları saptandı. T hücre defekti ile gelen bir hastada *ZAP70* varyantı bulundu. Kombine immün yetmezlik olarak değerlendirilen 2 hastada *IL21R* varyantı saptandı. Hiper IgE kliniği görülen 3 hastada *DOCK8* varyantları saptandı. 1'i SCID diğer 2'si Hiper IgM sendromu kliniğiyle değerlendirilen 3 hastada *CD40LG* varyantları saptandı. Agamaglobulinemi kliniğiyle yönlendirilen 1 hastada *LIG4* varyantları saptandı. Ek olarak

Tablo 6.5.'te verilen C168 adlı hastada 1 adet *JAK3* varyantı saptandı. 26 adet OR geçişli varyant, 10 adet X'e bağlı geçiş gösteren varyant ve 2 adet OD geçişli varyant saptandı. 25 missense varyant, 6 nonsense varyant, 5 frameshift, 3 splice varyant ve 2 CNV varyant saptandı. *DOCK8* varyantı saptanan hastalardan ikisinde CNV olarak adlandırılan ekzon delesyonları saptandı. 19 tanımlı ve 21 novel varyant saptandı.

4.3.2 Sendromik Özelliklere Sahip Kombine İmmün Yetmezlik Varyantları

Genetik inceleme sonrası 4 erişkinde ve 32 çocukta sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezlikler genlerinden klinik ilişkili varyantlar saptandı. Saptanan varyantlar Tablo 6.3.'te verilmiştir. Erişkin hastalarda en sık saptanan varyantlar 2 hastada Hiper IgE sendromuyla ilişkili olan *STAT3* ve *PGM3* varyantlarıdır. DNA tamir defekti ön tanısıyla gelen 1 hastada *BLM* varyantı saptandı. Saç kıkırdak hipoplazisi ve pansitopeni kliniği olan 1 hastada *RMRP* varyantları ve ek olarak pansitopeni kliniği ile ilişkili olduğu düşünülen *TERT* varyantı raporlandı. 3 adet OR geçişli varyant, 1 adet OD geçişli varyant saptandı. 2 missense varyant, 2 noncoding ve 1 frameshift varyant saptandı. 4 tanımlı ve 1 novel varyant saptandı

Çocuk hastalarda en sık görülen varyantlar 8'er hastayla *ATM* mutasyonları ve Hiper IgE sendromuna yol açan varyantlar oldu. Bunlar 4 hasta ile *STAT3* LOF varyantları, 3 hasta ile *CARD11* ve 1 hastada *PGM3* varyantıdır. Wiskott-Aldrich sendromu ön tanılı 4 hastada *WAS* varyantları saptandı. 4 hastada *PNP* varyantları saptandı. 1'er hastada *BLM*, *NBN*, *MCM4* ve *DNMT3B* varyantları saptandı. 1 hastada *RMRP* ve *TBX1* varyantları saptandı. 2 hastada Trikohepatoenterik sendroma yol açan *TTC37* ve *SKIV2L* varyantları saptandı. 1 hastada da *ORAI1* varyantları saptandı. 20 adet OR geçişli varyant, 8 adet OD geçişli varyant ve 4 adet X'e bağlı geçiş gösteren varyant saptandı. 19 missense, 9 frameshift, 3 nonsense, 3 splice ve 1 sinonim ve 1 noncoding varyant saptandı. 22 tanımlı ve 14 novel varyant saptandı.

Tablo 4.2. Kombine İmmün Yetmezlik Varyantları

Hasta No.	Cinsiyet	Yaş	Klinik	Gen	Zigosite	Mutasyon	Kalıtım	Skorlama	Tanımh- Novel
Erişkin hasta									
P1	K	70	MHC I Eksikliği	<i>TAP2</i>	HOM	c.979_983delinsGGGG (p.Arg327Glyfs*53)	OR	LP	N
P2	E	28	Sık pnömoni, Ülsere deri lezyonları, Kronik sinüzit, Tekrarlayan Staflokok enfeksiyonları	<i>TAP1</i>	HOM	c.676C>T (p.Arg226*)	OR	P	N
P3	E	22	NBS-like Sendrom	<i>NHEJ1</i>	HOM	c.532C>T (p.Arg178*)	OR	P	T
P4	E	28	CVID	<i>CD40LG</i>	HEM	c.31C>T (p.Arg11*)	XL	P	T
P5	E	22	Hiper IgM Sendromu	<i>CD40LG</i>	HEM	c.499G>A (p.Gly167Arg)	XL	P	T
Pediyatrik hasta									
C1	E	3A	SCID	<i>IL2RG</i>	HEM	c.511G>T (p.Glu171*)	XL	LP	N
C2	E	9A	T-B+NK- SCID	<i>IL2RG</i>	HEM	c.904G>T (p.Glu302*)	XL	LP	N
C3	E	8A	T-B+NK- SCID	<i>IL2RG</i>	HEM	c.43C>T (p.Gln15*)	XL	P	T
C4	E	2A	T-B+NK- SCID	<i>IL2RG</i>	HEM	c.525del (p.Asn175Lysfs*5)	XL	LP	N
C5	E	5A	T-B+NK- SCID	<i>IL2RG</i>	HEM	c.391C>T (p.Gln131*)	XL	P	N
C6	E	8A	T-B+NK- SCID	<i>IL2RG</i>	HEM	c.270-15A>G	XL	LP	T
C7	E	1Y	T-B+NK- SCID	<i>IL2RG</i>	HEM	c.340G>T (p.Gly114Cys)	XL	P	T
C8	E	1Y	SCID	<i>JAK3</i>	HOM	c.2324G>A (p.Arg775His)	OR	LP	T
C9*	K	5A	T-B+NK- SCID	<i>JAK3</i>	HOM	c.1204C>T (p.Arg402Cys)	OR	LP	N
C10	E	5A	T-B+ SCID	<i>IL7R</i>	HOM	c.576_582del (p.Gln192Hisfs*50)	OR	LP	N
C11	E	5A	T-B- SCID	<i>ADA</i>	HOM	c.845G>A (p.Arg282Gln)	OR	P	T
C12	E	5A	T-B+NK+ SCID	<i>RAG1</i>	HOM	c.1767C>G (p.Tyr589*)	OR	P	T
C13	K	3A	T-B+NK+ SCID	<i>RAG1</i>	HOM	c.1648G>T (p.Asp550Tyr)	OR	LP	N
C14	K	13Y	KİY	<i>RAG1</i>	HOM	c.2891A>T (p.Asn964Ile)	OR	VUS	N
C15	E	1A	T-B+NK+ SCID	<i>RAG1</i>	HOM	c.1210C>T (p.Arg404Trp)	OR	P	T
C16	K	5A	SCID	<i>RAG2</i>	HOM	c.227C>A (p.Ala76Asp)	OR	LP	N
C17	E	4A	Omenn Sendromu	<i>RAG2</i>	HOM	c.295C>T (p.Pro99Ser)	OR	LP	N
C18	E	1A	Omenn Sendromu	<i>RAG2</i>	HOM	c.295C>T (p.Pro99Ser)	OR	LP	N
C19	K	8A	T-B+NK+ SCID	<i>RAG2</i>	HOM	c.712del (p.Val238Leufs*10)	OR	LP	N

C20	E	7Y	T-B-SCID	DCLRE1C	HOM	c.194C>T (p.Thr65Ile)	OR	P	T
C21	E	10Y	SCID	DCLRE1C	HOM	c.632G>T (p.Gly211Val)	OR	VUS	T
C22*	E	1Y	Leaky SCID	PRKDC	B.HET	c.2607T>A (p.Asn869Lys) c.8662G>T (p.Val2888Leu)	OR	VUS VUS	N
C23*	E	3Y	Leaky SCID	LIG4	HET	c.1739G>A (p.Arg580Gln)	OR	VUS	T
C24*	E	5Y	Leaky SCID	LIG4	HET	c.1739G>A (p.Arg580Gln)	OR	VUS	T
C25	E	2A	MHC II Eksikliği	REFX5	HOM	c.616G>C (p.Ala206Pro)	OR	LP	N
C26	E	10A	MHC II Eksikliği	CIITA	HOM	c.2402T>C (p.Leu801Pro)	OR	VUS	N
C27	E	2A	KIY	CIITA	HOM	c.3317+1G>A	OR	LP	T
C28	E	5Y	T hücre defekti	ZAP70	HOM	c.1448C>T (p.Ser483Phe)	OR	VUS	N
C29	K	16Y	HİES	DOCK8	HOM	c.528G>C (p.Gln176His)	OR	VUS	N
C30	E	11A	HİES	DOCK8	HOM	Ekzon 1-26 delesyonu	OR	P	N
C31	E	15Y	HİES	DOCK8	HOM	Ekzon 1-7 delesyonu	OR	VUS	N
C32	K	6Y	KIY	IL21R	HOM	c.132del (p.Ser45Alafs*14)	OR	LP	T
C33	E	9Y	KIY	IL21R	HOM	c.951C>A (p.Tyr317*)	OR	LP	N
C34	E	8A	SCID	CD40LG	HEM	c.755G>A (p.Gly252Asp)	XL	LP	T
C35	E	4Y	Hiper IgM Sendromu	CD40LG	HEM	c.446G>A (p.Ser149Asn)	XL	VUS	N
C36	E	2Y	Hiper IgM Sendromu	CD40LG	HEM	c.578T>G (p.Leu193Arg)	XL	VUS	N
C37	K	16Y	Agamaglobulinemi, Sık ÜS YE-Ateş	LIG4	B.HET	c.724_725del (p.Leu242Ilefs*5) c.833G>A (p.Arg278His)	OR	LP P	T

K=Kadın; E=Erkek; Y=Yaş; A=Ay; HOM= Homozigot; HET=Heterozigot; B.HET= Birleşik Heterozigot; HEM= Hemizigot; P=Patojenik, LP=Likely Patojenik, VUS=Varyant of Uncertain Significance; T=Tanımlı; N=Novel; NBS=Nijmegen-Bredkage Sendromu, ÜS YE=Üst solunum yolu enfeksiyonu; *: Reanalizde mutasyon saptanan olgular

Tablo 4.3. Sendromik Özelliklere Sahip Kombine İmmün Yetmezlikleri Varyantları

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Klinik	Gen	Zigosite	Mutasyon	Kalıtım	Skorlama	Tanımlı- Novel
Erişkin Grup									
P6	E	24	Nijmegen-Breakage Sendromu	BLM	HOM	c.572_573delGA (p.Arg191Lysfs*4)	OR	P	T
P7	E	24	HIES	PGM3	HOM	c.715G>T (p.Asp239Tyr)	OR	VUS	N
P8	E	38	HIES	STAT3	HET	c.994C>T (p.His332Tyr)	OD	P	T
p9*	K	40	Saç kıkırdak hipoplazisi, Pansitopeni, Sık ASYE	RM/RP TERT	B.HET HET	n.19G>C	OR	VUS	T
						n.237A>G	OD, OR	VUS	T
						c.1700C>G (p.Thr567Arg)		VUS	N
Pediatrik Grup									
C38	E	2A	WAS	WAS	HEM	c.257G>A (p.Arg86His)	XL	P	T
C39	E	1A	WAS	WAS	HEM	c.1219_1235dup (p.Pro413Glyfs*38)	XL	P	N
C40	E	3A	WAS	WAS	HEM	c.88_90del (p.His30del)	XL	VUS	T
C41*	E	12Y	WAS	WAS	HEM	c.223G>A (p.Val75Met)	XL	P	T
C42	E	17Y	Bloom Sendromu	BLM	HOM	c.572_573del (p.Arg191Lysfs*4)	OR	P	T
C43	K	2Y	Nijmegen-Breakage Sendromu	NBN	HOM	c.657_661del (p.Lys219Asnfs*16)	OR	P	T
C44	E	3Y	Nötrofil bozukluğu	DNMT3B	HOM	c.2467C>T (p.Arg823Cys)	OR	LP	N
C45	E	3A	Ataksi-Telenjektazi	ATM	HOM	c.5419A>G (p.Lys1807Glu)	OR	VUS	T
C46	E	14Y	Ataksi-Telenjektazi	ATM	HOM	c.8395_8404del (p.Phe2799Lysfs*4)	OR	P	T
C47	E	2Y	Hiper IgM Sendromu	ATM	HOM	c.4909+1G>A	OR	P	T
C48	E	2Y	Hiper IgM Sendromu	ATM	HOM	c.5189G>A (p.Arg1730Gln)	OR	VUS	T
C49*	K	3Y	Hiper IgM Sendromu	ATM	HOM	c.27del (p.Ile10Serfs*6)	OR	P	T
C50*	K	5Y	CVID	ATM	B.HET	c.4396C>T (p.Arg1466*) c.2921+5G>C	OR	P VUS	T N
C51*	E	8Y	Kompleman eksikliği, Hipogamaglobulinemi	ATM	B.HET	c.4724G>A (p.Arg1575His) c.6820G>A (p.Ala2274Thr)	OR	VUS VUS	T T
C52	E	5Y	İmmün disregölasyon	ATM	HOM	c.6047A>G (p.Asp2016Gly)	OR	LP	T
C53	K	3Y	HIES	STAT3	HET	c.1295T>C (p.Val432Ala)	OD	VUS	N
C54	K	12Y	HIES	STAT3	HET	c.1144C>T (p.Arg382Trp)	OD	P	T
C55*	E	3Y	HIES	STAT3	HET	c.549A>T (p.Gly183=)	OD	VUS	N
C56*	E	4M	HIES	STAT3	HET	c.1397_1399del (p.Asn466del)	OD	LP	N

C57	E	9Y	HIES	CARD11	HET	c.140G>A (p.Arg47His)	OD	LP	T
C58*	E	2Y	HIES	CARD11	HET	c.2920C>T (p.Arg974Cys)	OD	LB	T
C59	E	14Y	HIES	CARD11	HET	c.1252A>G (p.Arg418Gly)	OD	VUS	N
C60	K	5M	KİY	PGM3	HOM	c.1320G>T (p.Trp440Cys)	OR	VUS	N
C61	K	1Y	PNP	PNP	HOM	c.700C>T (p.Arg234*)	OR	P	T
C62	E	1Y	KİY	PNP	B.HET	c.172C>T (p.Arg58*) c.389T>G (p.Met130Arg)	OR	P LP	T N
C63	E	4Y	PNP	PNP	HOM	c.13_17dup (p.Tyr7Thrfs*25)	OR	LP	N
C64	E	2Y	ALPS	PNP	HOM	c.349G>A (p.Ala117Thr)	OR	VUS	T
C65	E	3A	SCID	RMRP TBX1	HOM HET	n.41G>A c.842C>T (p.Ala281Val)	OR OD	P VUS	T N
C66	K	7M	Dismorfik yüz, Hipotonisite, Sık ateşli enfeksiyon	ORAI1	HOM	c.581T>C (p.Leu194Pro)	OR	LP	T
C67	E	7Y	Selektif IgA Eksikliği, Pyoderma gangrenozum, Sık oral aft	TTC37	HOM	c.2210T>C (p.Val737Ala)	OR	VUS	N
C68	E	11M	Sık ishal, abisinde de benzer şikayetler	SKI/2L	HOM	c.3016dup (p.Glu1006Glyfs*49)	OR	LP	N
C69	E	13Y	DNA tamir defekti, adrenal yetmezlik, mikrosefali, hipogamaglobulinemi	MCM4	HET	c.2363C>T (p.Thr788Met)	OR	VUS	N

K=Kadın; E=Erkek; Y=Yaş; A=Ay; HOM= Homozigot; HET=Heterozigot; B.HET= Birleşik Heterozigot; HEM= Hemizigot; P=Patojenik, LP=Likely Patojenik, VUS=Variant of Uncertain Significance; LB= Likely Benign; T=Tanımlı; N=Novel; ASYE=Alt solumun yolu enfeksiyonu; *: Reanalizde mutasyon saptanan olgular

4.3.3 Antikor Eksiklikleri Varyantları

Genetik inceleme sonrası 19 erişkin ve 84 çocuk hastada kliniği ile ilişkili varyantlar saptanmıştır. Saptanan varyantlar Tablo 6.4.'de verilmiştir. Erişkin hastalarda en sık saptanan varyantlar 6 hasta ile Bruton hastalığına yol açan *BTK* varyantlarıdır. Onu takip eden 4 hasta ile *TNFRSF13B* varyantları oldu. CVID ön tanılı 3 hastada *PIK3CD* varyantı bulundu. 2 hastada *IGLL1* varyantı ve 1'er hastada da *PIK3R1*, *AICDA* ve *INO80* varyantları saptandı. 6 adet X'e bağlı geçiş, 5 adet OR geçişli varyant ve 8 adette OD geçişli varyant saptandı. 15 adet missense varyant, 2 nonsense varyant ve 4 frameshift varyant saptandı. 11 tanımlı ve 10 novel varyant saptandı.

Çocuk hastalarda en sık saptanan varyantlar 52 hastayla TACI eksikliğine yol açan *TNFRSF13B* varyantlarıdır. Ardından 14 hasta ile *BTK* varyantları ve 4 hasta ile *TCF3* varyantları saptandı. 3'er hastada *PIK3CD* ve *NFKB2* varyantları saptandı. 2'şer hastada *IGLL1* ve *IKZF1* varyantları saptandı. 1'er hastada *BLNK*, *UNG*, *AICDA*, *TRNT1* ve *TNFSF12* varyantları saptandı. 54 adet OD geçişli varyant, 17 adet OR geçişli varyant ve 14 adet X'e bağlı geçiş gösteren varyant saptanmıştır. 63 missense varyant, 18 frameshift varyant, 8 nonsense varyant, 1 splice varyant ve 2 CNV saptanmıştır. 62 tanımlı ve 30 novel varyant saptandı.

4.3.4 İmmün Disregülasyon Bozuklukları Varyantları

Genetik inceleme sonrası 14 erişkin ve 29 çocuk hastada kliniği ile ilişkili varyantlar saptanmıştır. Saptanan varyantlar Tablo 6.5.'de verilmiştir. Erişkin hastalarda en sık saptanan hastalık 4 hasta ile *CTLA4* eksikliğidir. Ardından 3 hasta ile *LRBA* eksikliği ve 2 hasta ile *STAT3* ile ilişkili otoimmün hastalık gelmektedir. 2 hastada *SH2D1A* varyantı, 1'er hastada *STXBP2*, *UNC13D* ve *AIRE* varyantları saptandı. 6'şar adet OD ve OR geçişli varyant ve 2 adet de X'e bağlı geçiş gösteren varyant saptandı. 7 missense varyant, 4 nonsense varyant, 2 frameshift ve 2 splice varyant saptandı. 9 adet tanımlı varyant ve 6 adet novel varyant saptandı.

Çocuk hastalarda en sık görülen hastalık 4 hasta ile *LRBA* eksikliği oldu. Benzer klinik oluşturan *CTLA4* varyantları 3 hastada görülmüş olup, 3 hastada *STAT3* GOF varyantı ve 2 hastada IPEX sendromuna yol açan *FOXP3* varyantı saptandı. 3 hastada Chediak-Higashi sendromu kliniği oluşturan *LYST* varyantları görüldü. 3 hastada EBV'ye yatkınlık oluşturan X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom kliniğine neden olan *SH2D1A* varyantları 2 hastada, *MAGT1*, *CARMIL2* ve *XIAP* varyantları 1'er hastada saptandı. 3 hastada OPS kliniğine neden

olan *AIRE* varyantları görülmüş olup, 1 hastada ekzon delesyonundan şüphe edildi. 3 hastada *CASP10* varyantları ve 2 hastada *FAS* varyantları saptandı. Erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığına yol açan *IL10RB* varyantı 1 hastada tespit edildi. 13 adet OR geçişli varyant, 11 adet OD geçişli varyant, 6 adet X'e bağlı geçiş gösteren varyant saptandı. 14 missense varyant, 11 nonsense varyant, 3 frameshift varyant, 1 splice varyant ve 1 tane de CNV saptandı. 18 novel ve 13 tanımlı varyant saptandı.

4.3.5 Fagositler Sistem Bozuklukları Varyantları

Genetik inceleme sonrası 7 erişkin ve 24 çocuk hastada kliniği ile ilişkili varyantlar saptandı. Saptanan varyantlar Tablo 6.6.'da verilmiştir. Erişkin hastalarda en sık saptanan hastalık 5 hasta ile kronik granümatöz hastalık (KGH) oldu. En sık saptanan varyantlar 4 hastada görülmüş olan X'e bağlı kalıtılan *CYBB* geninin varyantlarıdır. 1 hastada OR geçişli *NCF2* varyantı saptandı. Konjenital nötropeni ön tanısıyla genetik incelemeye alınan bir hastada heterozigot *ELANE* varyantı saptandı. Geçirilmiş tüberküloz öyküsü olan ailesinde de tüberküloz görülen ve MDS kliniği olan 1 hastada *GATA2* varyantı saptandı. 4 adet X'e bağlı, 2 adet OD ve 1 adet OR geçişli varyant saptandı. 4 missense varyant, 2 nonsense ve 1 splice varyant saptandı. 6 varyant tanımlı, 1 tanesi ise novel varyant olarak saptandı.

Çocuk hastalarda da en sık görülen hastalık 12 hasta ile KGH oldu. Ancak çocuklarda OR geçişli ve X'e bağlı geçişli KGH varyantları eşit sayıda bulundu. 6 hastada *CYBB* varyantları görülürken, OR geçişli olanlar sırasıyla 3 hastada *NCF2*, 2 hastada *CYBA* ve 1 hastada *NCF1* varyantları saptandı. Konjenital nötropeni ön tanılı hastalarda en sık 4 hasta ile *ELANE* varyantları görülürken, 2 hastada *VPS45* varyantı ve 1 hastada *HAX1* varyantı bulundu. Ayrıca nötropeni kliniği yapan glikojen depo hastalığı tip 1b'ye yol açan *SLC37A4* geninde homozigot olası patojenik splice bir varyant bulundu. 3 hastada *GATA2* varyantları saptandı. 1 hastada da *FERMT3* varyantı saptandı. 6 adet X'e bağlı, 11 adet OR ve 7 adet OD geçişli varyant saptandı. 11 missense varyant, 6 splice varyant, 4'er tane de frameshift ve nonsense varyant saptandı. 14 tanımlı ve 11 novel varyant saptandı.

Tablo 4.4. Antikor Eksiklikleri Varyantları

Hasta No.	Cinsiyet	Yaş	Klinik	Gen	Zigosite	Mutasyon	Kalıtım	Skorlama	Tanımlı- Novel
Erişkin Grup									
P10	E	30	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.1289A>G (p.Lys430Arg)	XL	LP	T
P11	E	30	CVID	<i>BTk</i>	HEM	c.36G>C (p.Lys12Asn)	XL	P	N
P12	E	32	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.226G>T (p.Glu76*)	XL	LP	N
P13	E	25	Agamaglobulinemi	<i>BTk</i>	HEM	c.1901G>T (p.Trp634Leu)	XL	LP	N
P14	E	24	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.1375C>T (p.Gln459*)	XL	LP	T
P15	E	20	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.493T>G (p.Cys165Gly)	XL	LP	N
P16	E	53	CVID, Hodgkin Lenfoma	<i>TNFRSF13B</i>	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
P17	E	39	CVID	<i>TNFRSF13B</i>	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
P18	K	55	Hipogamaglobulinemi, karaciğerde yaygın hemangiom	<i>TNFRSF13B</i>	B.HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12) c.554T>G (p.Phe185Cys)	OD, OR	P VUS	T N
P19*	E	22	CVID, Lenfoproliferasyon	<i>TNFRSF13B</i>	HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	P	T
P20	E	48	CVID, Kronik ishal, Psöriazis	<i>PIK3CD</i>	HET	c.2627C>G (p.Thr876Ser)	OD	VUS	T
P21	E	25	CVID	<i>PIK3CD</i>	HET	c.970C>G (p.Arg324Gly)	OD	VUS	N
P22*	K	20	CVID	<i>IGLLI</i>	HET	c.258del (p.Gln88Asnfs*7)	OR	P	T
P23	E	26	Hiper IgM Sendromu	<i>AICDA</i>	HOM	c.70C>T (p.Arg24Trp)	OR	P	T
P24	K	34	CVID	<i>INO80</i>	B.HET	c.4649C>T (p.Thr1550Ile) c.692G>A (p.Arg231Lys)	OR	VUS VUS	N
P25	K	20	Fanconi anemisi, Panhipogamaglobulinemi, Kısa boy, Mikroftalmi, Sık ÜSYE-ASYE	<i>PIK3RI</i>	HET	c.1993G>A (p.Gly665Ser)	OD	VUS	T
P26*	E	19	CVID, Astım, Sık bronşiolit	<i>CARD11</i>	HET	c.110T>A (p.Ile37Asn)	OD, OR	VUS	N
Pediyatrik Grup									
C70	E	7Y	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.36G>C (p.Lys12Asn)	XL	P	T
C71	E	12Y	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.36G>C (p.Lys12Asn)	XL	P	T
C72	E	8Y	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.83G>A (p.Arg28His)	XL	P	T
C73	E	8Y	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.83G>A (p.Arg28His)	XL	P	T
C74	E	2Y	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.763C>T (p.Arg255*)	XL	P	T
C75	E	4Y	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.1383T>G (p.Tyr461*)	XL	LP	T
C76	E	6Y	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.1563C>A (p.Asp521Glu)	XL	P	N
C77	E	7Y	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.1775C>T (p.Ser592Phe)	XL	LP	N
C78	E	7Y	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.1835A>C (p.Gln612Pro)	XL	VUS	T
C79	E	3Y	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	c.662C>A (p.Ala221Asp)	XL	VUS	N
C80	E	6Y	Bruton Sendromu	<i>BTk</i>	HEM	Ekzon 5 delesyonu	XL	-	-
C81	E	11A	Agamaglobulinemi, CD19 yok	<i>BTk</i>	HEM	Ekzon 6-7-9-16-19 delesyonu	XL	-	-
C82	E	16Y	KİY	<i>BTk</i>	HEM	c.1586T>C (p.Val529Ala)	XL	LP	N
C83	E	7Y	Panhipogamaglobulinemi	<i>TNFRSF13B</i>	HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	P	T
C84	E	13Y	Hipogamaglobulinemi	<i>TNFRSF13B</i>	HOM	c.260T>A (p.Ile87Asn)	OD, OR	P	T

C85	K	8Y	Hipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	HOM	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C86	K	9Y	CVID	TNFRSF13B	HOM	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C87	E	4Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C87	E	2Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C88	K	8Y	Hipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C89	K	7Y	Panhipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	B.HET	c.310T>C (p.Cys104Arg) c.579C>A (p.Cys193*)	OD, OR	LP P	T
C90	K	5Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C91	E	4Y	Hipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C92	E	7Y	Hipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	HET	c.515G>A (p.Cys172Tyr)	OD, OR	VUS	T
C93	K	10Y	Panhipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	HET	c.515G>A (p.Cys172Tyr)	OD, OR	VUS	T
C94	E	17Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.515G>A (p.Cys172Tyr)	OD, OR	VUS	T
C95	E	9Y	Hipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	HET	c.579C>A (p.Cys193*)	OD, OR	P	T
C96	E	4Y	CVID	TNFRSF13B	B.HET	c.310T>C (p.Cys104Arg) c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	LP P	T
C97	E	17Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C98	K	13Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	P	T
C99	E	4Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.201G>C (p.Arg67Ser)	OD, OR	VUS	N
C100*	E	7Y	Hipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	B.HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12) c.263G>T (p.Ser88Ile)	OD, OR	P VUS	T N
C101	E	5Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C102	E	7Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C103	K	15Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.246 265del (p.Leu83Cysfs*9)	OD, OR	LP	N
C104	E	12Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.61+1G>A	OD, OR	P	N
C105*	E	6Y	CVID	TNFRSF13B	B.HET	c.214C>T (p.Arg72Cys) c.365G>A (p.Arg122Gln)	OD, OR	VUS VUS	T T
C106	E	9Y	CVID	TNFRSF13B	HOM	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C107	K	6Y	Sık ÜSYE- Hipogamaglobulinemi, Annede Lenfoma öyküsü	TNFRSF13B	HOM	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	P	T
C108	K	12Y	Hipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	HET	c.542C>A (p. Ala181Glu)	OD, OR	P	T
C109*	E	6Y	Hipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	B.HET	c.554T>G (p.Phe185Cys) c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	VUS P	N T
C110	E	14Y	Hipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	P	T
C111	E	7Y	Hiper IgM Sendromu	TNFRSF13B	HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	P	T
C112	E	11Y	Hiper IgM Sendromu	TNFRSF13B	HET	c.716C>T (p. Ala239Val)	OD, OR	VUS	N
C113	K	10Y	Hipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	P	T
C114	E	8Y	Hipogamaglobulinemi	TNFRSF13B	HET	c.260T>A (p. Ile87Asn)	OD, OR	P	T
C115	E	10Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	P	T
C116	E	14Y	Panhipogamaglobulinemi, Eklemler ağrıları	TNFRSF13B NLRP3	HET	c.579C>A (p.Cys193*) c.937A>G (p. Ile313Val)	OD, OR OD	P VUS	T
C117	E	10Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C118	K	5Y	CVID	TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T

C119	E	13Y	CVID		TNFRSF13B	HET	c.542C>A (p.Ala181Glu)	OD, OR	P	T
C120	E	11Y	Hipogamaglobulinemi		TNFRSF13B	HET	c.418G>A (p.Glu140Lys)	OD, OR	VUS	T
C121	E	4Y	Panhipogamaglobulinemi		TNFRSF13B	HET	c.260T>A (p.Ile87Asn)	OD, OR	P	T
C122	E	15Y	Hipogamaglobulinemi		TNFRSF13B	HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	P	T
C123	K	4Y	Hipogamaglobulinemi		TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C124	K	16Y	MSMD, Hipogamaglobulinemi		TNFRSF13B	HET	c.198C>A (p.Cys66*)	OD, OR	P	T
C125*	K	1Y	Herpes enfeksiyonu, Hipogamaglobulinemi		TNFRSF13B	HET	c.542C>A (p.Ala181Glu)	OD, OR	LP	T
C126*	K	7Y	Meningokoksemi, Hipogamaglobulinemi		TNFRSF13B	HET	c.542C>A (p.Ala181Glu)	OD, OR	LP	T
C127*	K	12Y	ALPS		TNFRSF13B	B.HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12) c.452C>T (p.Pro151Leu)	OD, OR	P VUS	T N
C128*	K	4A	SCID		TNFRSF13B	HET	c.529T>C (p.Cys177Arg)	OD, OR	VUS	N
C129*	E	11Y	ALPS		TNFRSF13B	HET	c.204dup (p.Leu69Thrfs*12)	OD, OR	P	T
C130*	E	2Y	XLP		TNFRSF13B	HET	c.310T>C (p.Cys104Arg)	OD, OR	LP	T
C131	K	13Y	CVID		TCF3	HOM	c.1643G>A (p.Arg548His)	OD, OR	VUS	N
C132	E	6Y	Hipogamaglobulinemi		TCF3	HET	c.1700G>A (p.Arg567Gln)	OD, OR	VUS	N
C133	E	5Y	Hipogamaglobulinemi		TCF3	HET	c.548C>T (p.Ser183Leu)	OD, OR	VUS	N
C134*	K	1Y	İmmün disregulasyon		TCF3	HET	c.23C>T (p.Ala8Val)	OD, OR	VUS	N
C135*	E	5G	SCID		PIK3CD	HET	c.2320G>A (p.Val774Met)	OD	VUS	N
C136	E	4Y	Hipogamaglobulinemi, Düşük B hücreli		PIK3CD	HET	c.2461C>T (p.Arg821Cys)	OD	VUS	N
C137	K	15Y	Hipogamaglobulinemi		BLNK	HOM	c.790C>T (p.Gln264*)	OR	LP	T
C138	K	8Y	Selektif IgA Eksikliği		TNFRSF12	HET	c.353G>A (p.Gly118Glu)	OD	VUS	N
C139*	K	11Y	KMK + Hipogamaglobulinemi		IGLL1	HOM	c.231G>A (p.Trp77*)	OR	LP	N
C140	K	2Y	Hipogamaglobulinemi		IGLL1	HET	c.258del (p.Gln88Asnfs*7)	OR	P	T
C141*	K	5Y	Sık ASYE, Hipogamaglobulinemi, Astım		NFKB2	HET	c.2370C>G (p.Ser790Arg)	OD	VUS	N
C142	K	13Y	Sendromik KİY, lenfopeni, hipogamaglobulinemi		NFKB2	HET	c.449T>C (p.Met150Thr)	OD	VUS	N
C143	E	15Y	CVID		TRAF1	HOM	c.1141T>A (p.Ser381Thr)	OD	VUS	N
C144*	E	9Y	Kompleman eksikliği, Selektif IgA eksikliği, İTP		IKZF1	HET	c.914A>T (p.Asp305Val)	OR	VUS	N
C145	E	17Y	CVID		IKZF1	HET	c.487C>T (p.His163Tyr)	OD	LP	T
C146	K	12Y	Hiper IgM Sendromu		UNG	HOM	c.488A>C (p.His163Pro)	OD	LP	N
C147	E	7Y	Hiper IgM Sendromu		AICDA	B.HET	c.392del (p.Pro131Hisfs*13) c.335_336del (p.Arg112Profs*5) c.440_442delinsTTC (p.Cys147_Trp148delinsPheArg)	OR	LP VUS	N

K=Kadın; E=Erkek; Y=Yaş; A=Ay; HOM= Homozigot; HET=Heterozigot; B.HET= Birleşik Heterozigot; HEM= Hemizigot; P=Patojenik, LP=Likely Patojenik, VUS=Variant of Uncertain Significance; T=Tanımlı; N=Novel; ASYE=Alt solunum yolu enfeksiyonu; ÜSYE= Üst solunum yolu enfeksiyonu; XLP= X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık; *: Reanalizde mutasyon saptanan olgular

Tablo 4.5. İmmün Disregülasyon Bozuklukları Varyantları

Hasta No.	Cinsiyet	Yaş	Klinik	Gen	Zigosite	Mutasyon	Kalıtım	Skorlama	Tanımlı- Novel
Erişkin grup									
P27*	E	20	CVID, Multipl LAP, EBV enfeksiyonu	<i>STXBP2</i> <i>PIK3CD</i>	HOM HET	c.1247-1G>C c.970C>G (p.Arg324Gly)	OR OD	P VUS	T N
P28*	E	19	CVID, OİHA, Kolit, HSM, Kronik akciğer hastalığı	<i>CTLA4</i> <i>IGLL1</i>	HET HET	c.518G>A (p.Gly173Glu) c.258del (p.Gln88Asnfs*7)	OD OR	VUS P	T T
P29	K	23	CVID, İAH, Anemi	<i>CTLA4</i>	HET	c.19C>T (p.Gln7*)	OD	LP	N
P30	E	25	OPS, CVID, Multipl endokrinopati	<i>CTLA4</i>	HET	c.495_496delinsAT (p.Trp165*)	OD	LP	N
P31	E	38	İTP, OİHA, Kronik ürtiker, HSM+LAP, Hipogamaglobulinemi	<i>CTLA4</i>	HET	c.436G>A (p.Gly146Arg)	OD	LP	T
P32	E	32	CVID, Ülseratif kolit, Osteoporoz	<i>LRBA</i>	HOM	c.6834del (p.Glu2278Aspfs*28)	OR	LP	N
P33	K	20	ALPS	<i>LRBA</i>	HOM	c.7943C>A (p.Ser2648*)	OR	LP	T
P34	K	49	CVID, İTP, Astım	<i>LRBA</i>	HOM	c.2165G>A (p.Arg722His)	OR	VUS	N
P35	E	30	OPS	<i>AIRE</i>	HOM	c.769C>T (p.Arg257*)	OR	P	T
P36	E	45	İTP, Döküntü, Otoimmünite	<i>STAT3</i>	HET	c.1324G>C (p.Glu442Gln)	OD	VUS	N
P37	E	30	OİHA, Döküntü, CVID	<i>STAT3</i>	HET	c.973C>T (p.Arg325Trp)	OD	VUS	N
P38	E	28	CVID, Enteropati, Splenomegali	<i>SH2D1A</i>	HET	c.163C>T (p.Arg55*)	XL	P	T
P39	E	23	Hiper IgM Sendromu, EBV enfeksiyonu	<i>SH2D1A</i>	HEM	c.164G>A (p.Arg55Gln)	XL	P	T
P40*	K	32	CVID, Sarkoidoz, Sistemik Granülomatözis	<i>UNC13D</i>	B.HET	c.753+1G>T c.1240C>T (p.Arg414Cys)	OR	P LP	T T
Pediyatrik grup									
C148	E	1Y	CHS	<i>LYST</i>	HOM	c.10699C>T (p.Gln3567*)	OR	LP	N
C149	K	1Y	CHS	<i>LYST</i>	HOM	c.6077dup (p.Tyr2026*)	OR	LP	T
C150	K	10G	CHS	<i>LYST</i>	HOM	c.11122G>A (p.Val3708Met) c.10423T>C (p.Ser3475Pro)	OR	VUS VUS	N
C151	E	13Y	XLP	<i>MAGT1</i>	HEM	c.244C>T (p.Gln82*)	XL	LP	N
C152	E	6Y	XLP	<i>SH2D1A</i>	HEM	c.163C>T (p.Arg55*)	XL	P	T
C153	E	12Y	Agamaglobulinemi, Splenomegali	<i>SH2D1A</i>	HEM	c.164G>T (p.Arg55Leu)	XL	LP	T

C154*	E	7Y	ALPS	XIAP TNFRSF13B	HEM	c.1197del (p.Ser400Leufs*15) c.542C>A (p.Ala181Glu)	XL OD, OR	LP	N
C155	E	4Y	ALPS	FAS	HOM	c.869C>T (p.Ala290Val)	OD	VUS	N
C156*	E	1Y	Nötropeni	FAS	HET	c.452A>G (p.His151Arg)	OD	VUS	N
C157	K	14Y	OPS	AIRE	HOM	c.769C>T (p.Arg257*)	OR	P	T
C158	E	2Y	OPS	AIRE	HOM	Ekzon 2-4 delesyonu	OR	-	
C159	E	3Y	KMK	AIRE	HOM	c.769C>T (p.Arg257*)	OR	P	T
C160	E	10Y	IPEX	FOXP3	HEM	c.816+5G>A	XL	VUS	T
C161	E	2Y	HIES	FOXP3	HEM	c.1150G>A (p.Ala384Thr)	XL	P	T
C162	E	10Y	IPEX-like Sendrom	LRBA	HOM	c.2496C>A (p.Cys832*)	OR	LP	N
C163	E	12Y	IPEX-like Sendrom	LRBA	HOM	c.2496C>A (p.Cys832*)	OR	LP	N
C164	E	15Y	ALPS	LRBA	HOM	c.5505del (p.Ile1836*)	OR	LP	T
C165	E	7Y	İmmün disregulasyon	LRBA	B.HET	c.7943C>G (p.Ser2648*) c.767+5_767+8del	OR	LP VUS	T N
C166	E	9Y	ALPS	CTLA4	HET	c.436G>A (p.Gly146Arg)	OD	LP	T
C167	E	14Y	ALPS	CTLA4	HET	c.60G>A (p.Trp20*)	OD	P	N
C168*	K	17Y	İmmün disregulasyon	CTLA4 JAK3	HET HET	c.181G>A (p.Ala61Thr) c.2518C>T (p.Arg840Cys)	OD OR	VUS VUS	N T
C169	E	18Y	ALPS	STAT3	HET	c.454C>T (p.Arg152Trp)	OD	P	T
C170*	E	5Y	CVID	STAT3	HET	c.893T>A (p.Ile298Asn)	OD	VUS	N
C171*	E	14Y	CVID	STAT3	HET	c.893T>A (p.Ile298Asn)	OD	VUS	N
C172	K	6Y	İBH	IL10RB	HOM	c.477G>A (p.Trp159*)	OR	P	T
C173	K	8Y	ALPS	CASP10	HET	c.1297G>A (p.Glu433Lys)	OD	VUS	N
C174	E	4M	HIES	CASP10	HET	c.1072C>A (p.His358Asn)	OD	VUS	N
C175	E	7Y	HIES	CASP10	HET	c.1178C>G (p.Pro393Arg)	OD	LP	T
C176*	E	15Y	HIES	CARMIL2	HOM	c.767G>A (p.Ser256Asn)	OR	VUS	N

K=Kadın; E=Erkek; Y=Yaş; A=Ay; HOM= Homozigot; HET=Heterozigot; B.HET= Birleşik Heterozigot; HEM= Hemizigot; P=Patojenik, LP=Likely Patojenik, VUS=Variant of Uncertain Significance; T=Tanımlı; N=Novel; LAP= Lenfadenopati; İAH= İnterstiyel Akciğer hastalığı; HSM= Hepatosplenomegali; CHS= Chediak-Higashi sendromu; XLP= X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık; İBH= İnflamatuvar Bağışsık hastalığı; *: Reanalizde mutasyon saptanan olgular

Tablo 4.6. Fagositer Sistem Bozuklukları Varyantları

Hasta No.	Cinsiyet	Yaş	Klinik	Gen	Zigosite	Mutasyon	Kalıtım	Skorlama	Tanımlı-Novel
Erişkin grup									
P41	E	23	KGH	CYBB	HEM	c.469C>T (p.Arg157*)	XL	P	T
P42	E	22	KGH	CYBB	HEM	c.483+979G>T	XL	VUS	T
P43	E	20	KGH	CYBB	HEM	c.1609T>C (p.Cys537Arg)	XL	P	T
P44	E	21	KGH	CYBB	HEM	c.1139G>A (p.Trp380*)	XL	P	N
P45	E	21	KGH	NCF2	HOM	c.279C>G (p.Asp93Glu)	OR	VUS	T
P46	E	25	Konjenital Nötropeni	ELANE	HET	c.427C>T (p.Arg143Cys)	OD	VUS	T
P47	E	32	KİY, Geçirilmiş miyiler TBC, Psöriazis, Hiposellüler Kİ, MDS, Ailede TBC öyküsü	GAT42	HET	c.1186C>T (p.Arg396Trp)	OD	P	T
Pediyatrik grup									
C177	E	2Y	Konjenital Nötropeni	ELANE	HET	c.140T>C (p.Leu47Pro)	OD	P	T
C178	E	1Y	Konjenital Nötropeni	ELANE	HET	c.2T>G (p.Met1?)	OD	LP	T
C179	E	6Y	Konjenital Nötropeni	ELANE	HET	c.597+2T>A	OD	LP	N
C180	K	4Y	KİY	ELANE	HET	c.707C>T (p.Ala236Val)	OD	VUS	N
C181	K	4Y	Konjenital Nötropeni	HAXI	HOM	c.130_131insA (p.Trp44*)	OR	P	T
C182	E	2A	Konjenital Nötropeni	I/PS45	HOM	c.1157G>A (p.Arg386His)	OR	LP	N
C183	K	3A	SCID	I/PS45	HOM	c.712G>A (p.Glu238Lys)	OR	P	T
C184	K	3A	GDH 1B	SLC37A4	HOM	c.625+1G>A	OR	LP	N
C185	K	3Y	KGH	CYB4	HOM	c.369+1G>A	OR	LP	T
C186	E	2M	KGH	CYB4	HOM	c.369+1G>A	OR	LP	T
C187	E	1Y	KGH	CYBB	HEM	c.80_83del (p.Val27Glyfs*33)	XL	P	T
C188	E	2A	KGH	CYBB	HEM	c.794del (p.Asn265Thrfs*4)	XL	LP	N
C189	E	18A	KGH	CYBB	HEM	c.1038del (p.Glu347Argfs*39)	XL	P	N
C190	E	12Y	KGH	CYBB	HEM	c.469C>T (p.Arg157*)	XL	P	T
C191	E	2A	KGH	CYBB	HEM	c.972C>A (p.Tyr324*)	XL	LP	N
C192	E	9Y	KGH	CYBB	HEM	c.1609T>C (p.Cys537Arg)	XL	P	T
C193	E	2Y	KGH	NCF2	HOM	c.410G>A (p.Trp137*)	OR	LP	T
C194*	K	5Y	KGH	NCF2	B.HET	c.279C>G (p.Asp93Glu) c.366+1G>C	OR	VUS P	T
C195*	E	12Y	KGH	NCF2	HOM	c.1179-2A>G	OR	LP	N
C196*	K	18Y	KGH	NCF1	HET	c.574G>A (p.Gly192Ser)	OR	VUS	T
C197	K	1Y	KİY	FERMT3	HOM	c.1525C>T (p.Arg509*)	OR	P	T
C198	E	15Y	ICF Sendromu	GAT42	HET	c.98A>G (p.Tyr33Cys)	OD	LP	N
C199	K	16Y	CVID, MDS	GAT42	HET	c.1046G>A (p.Cys349Tyr)	OD	LP	N
C200	E	7M	MSMD	GAT42	HET	c.798C>A (p.His266Gln)	OD	VUS	N

K=Kadın; E=Erkek; Y=Yaş; A=Ay; HOM= Homozigot; HET=Heterozigot; B.HET= Birleşik Heterozigot; HEM= Hemizigot; P=Patojenik, LP=Likely Patojenik, VUS=Varyant of Uncertain Significance; T=Tanımlı; N=Novel; TBC=Tüberküloz; Kİ= kemik iliği; GDH= Glikojen Depo hastalığı; ICF= İmmün yetmezlik, Sentromerik instabilite, yüz anomalileri; *: Reanalizde mutasyon saptanan olgular

4.3.6 Doğal İmmünite Bozuklukları Varyantları

Genetik inceleme sonrası 6 erişkin ve 18 çocuk hastada kliniği ile ilişkili varyantlar saptandı. Saptanan varyantlar Tablo 6.7.'de verilmiştir. Erişkin hastalarda *Candida* enfeksiyonlarına yatkınlık yaratan *STAT1*, *IL17F* ve *IL17RC* genlerinden birer varyant saptandı. Dirençli verrülerle gelen bir hastada *CXCR4* varyantı saptanırken, CVID kliniği ile değerlendirilen 3 defa COVID geçirme öyküsü olan 1 hastada *TYK2* varyantı saptandı. Ek olarak Evans sendromu ve CVID olarak değerlendirilen 1 hastada *STAT1* varyantı saptandı. Bütün varyantlar missense olup, 4 tanesi OD geçişli ve 2 tanesi OR geçişli varyant olarak saptandı. 6 novel ve 1 tanımlı varyant saptandı.

Çocuk hastalarda en sık görülen varyantlar 4 hastayla tüberküloza yatkınlık yaratan *IL12RB1* varyantları oldu. 1'er hastada *IRF8* ve *ISG15* varyantları saptandı. Mantar enfeksiyonlarına yatkınlığı olan hastalarda 2 tane *CARD9* varyantı, 2 tane *STAT1* varyantı ve 1 tane *TRAF3IP2* varyantı saptandı. 3 hastada nötropeni ve hipogamaglobulineminin görüldüğü WHIM sendromuna yol açan *CXCR4* varyantları saptandı. Viral enfeksiyonlara yatkınlık görülen 2 hastada *TLR3* ve *IRF3* varyantları saptandı. *TYK2* geninden bir varyant ve *RPSA* geninden bir varyant da bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık görülen 2 hastada bulundu. 9 OR geçişli ve 9 OD geçişli varyant saptandı. 9 missense varyant, 5 nonsense varyant, 3 splice ve 1 frameshift varyant saptandı. 11 novel ve 7 adet tanımlı varyant saptandı.

4.3.7 Otoinflamatuvar Hastalıklar Varyantları

Genetik inceleme sonrası 9 erişkinde ve 47 çocukta klinik ile ilişkili varyantlar saptandı. Saptanan varyantlar Tablo 6.8.'de verilmiştir. Erişkin hastalarda en sık saptanan varyantlar 4 hasta ile *MEFV* varyantları oldu. Ardından 3 hasta ile *NOD2* varyantları ve 1'er hasta ile *NLRP12* ve *PSTPIP1* varyantları saptandı. 3 tanesi OR geçişli, 6'i OD geçişli varyanttır. 10 missense ve 1 splice varyant saptandı. 8 tanımlı ve 3 novel varyant saptandı.

Çocuk hastalarda en sık görülen varyantlar 20 hasta ile *MEFV* varyantları oldu. En sık 11 hasta ile M694V varyantı, ardından 4'er hasta ile M680I ve V726A varyantı görüldü. 9 hastada *PLCG2* varyantı saptandı. 6 hastada *NOD2* varyantı saptanmış olup, 2'şer hastada *PSTPIP1*, *MVK* ve *NLRP3* varyantları görüldü. 1'er hastada *TNFRSF1A*, *IL10*, *ADA2*, *NLRP12* ve *NLRP4* varyantları saptandı. 29 adet OD geçişli, 17 adet OR geçişli ve 1 adet de kalıtımı belirsiz varyant saptandı. 3 splice, 1 nonsense ve 2 frameshift varyanta ek olarak 53 adet missense varyant saptandı. 45 tanımlı ve 14 novel varyant saptandı.

Tablo 4.7. Doğal İmmünite Bozuklukları Varyantları

Hasta No.	Cinsiyet	Yaş	Klinik	Gen	Zigosite	Mutasyon	Kalıtım	Skorlama	Tanımlı-Novel
Erişkin Grup									
P48	E	21	Evans sendromu, COVID	STAT1	HET	c.2087C>A (p.Pro696His)	OD, OR	VUS	T
P49	E	30	Sık ASYE, Mikobakteriyel ve Candida enfeksiyonları.	STAT1	HET	c.1166T>C (p.Val389Ala)	OD	LP	N
P50	E	34	Familyal Candidiazis	IL17F	HET	c.458C>T (p.Thr153Ile)	OD	VUS	N
P51*	E	48	Candida Özefajiti	IL17RC	HET	c.617G>A (p.Cys206Tyr)	OR	VUS	N
P52	K	36	Dirençli verrüler	CXCR4	HET	c.793A>C (p.Ile265Leu)	OD	VUS	N
P53*	K	31	COVID, 3 defa COVID	TYK2	B.HET	c.583G>A (p.Ala195Thr) c.1502G>A (p.Arg501Gln)	OR	VUS VUS	N
Pediyatrik grup									
C201*	E	11Y	Herpes enfeksiyonu,	TLR3	HET	c.441+5G>C	OD, OR	VUS	N
C202	E	8Y	Viral ensefalopati	IRF3	HET	c.1307G>A (p.Arg436His)	OD	VUS	N
C203	E	7Y	Oral kandidiazis	STAT1	HET	c.856A>G (p.Lys286Glu)	OD	LP	N
C204	E	6Y	KMK	STAT1	HET	c.1873G>A (p.Glu625Lys)	OD	VUS	N
C205	K	11Y	Sık mantar enfeksiyonları	CARD9	HOM	c.883C>T (p.Gln295*)	OR	P	T
C206	K	13Y	Sık mantar enfeksiyonları	CARD9	HOM	c.883C>T (p.Gln295*)	OR	P	T
C207	K	3Y	KMK	TRAF3IP2	HOM	c.1569G>C (p.Trp523Cys)	OR	VUS	N
C208	K	1Y	MSMD	IL12RB1	HOM	c.783+1G>A	OR	LP	T
C209	K	2Y	MSMD	IL12RB1	HOM	c.783+1G>A	OR	LP	T
C210	K	1Y	MSMD	IL12RB1	HOM	c.261C>A (p.Cys87*)	OR	LP	N
C211	K	2Y	MSMD	IL12RB1	HOM	c.557_563delinsAGATATCA (p.Cys186*)	OR	LP	N
C212	K	12Y	MSMD	IRF8	HET	c.556G>A (p.Val186Met)	OD	VUS	N
C213	K	4Y	Sık pnömoni-menejit	TYK2	HOM	c.3029G>A (p.Gly1010Asp)	OR	LP	T
C214*	E	2Y	Pnömonok sepsisi	RPS4	HET	c.161C>T (p.Thr54Ile)	OD	VUS	N
C215	E	3Y	KİY- Konjenital nötropeni	CXCR4	HET	c.997A>T (p.Lys333*)	OD	LP	T
C216*	K	6Y	Hipogamaglobulinemi	CXCR4	HET	c.373C>G (p.Leu125Val)	OD	VUS	T
C217*	E	18Y	COVID	CXCR4	HET	c.174G>C (p.Leu58Phe)	OD	VUS	N
C218*	E	14Y	Servikal LAP, HLH	ISG15 TNFRSF13B	HOM HET	c.46C>T (p.Gln16*) c.310T>C (p.Cys104Arg)	OR OD, OR	LP LP	N T

K=Kadın; E=Erkek; Y=Yaş; A=Ay; HOM= Homozigot; HET=Heterozigot; B.HET= Birleşik Heterozigot; P=Patojenik, LP=Likely Patojenik, VUS=Variant of Uncertain Significance; T=Tanımlı; N=Novel; ASYE= Alt solumun yolu enfeksiyonu, LAP= Lenfadenopati; HLH= Hemofagositik lenfhistiyositoz *: Reanalizde mutasyon saptanan olgular

Tablo 4.8.Otoinfolamtuvar Hastalıklar

Hasta No.	Cinsiyet	Yaş	Klinik	Gen	Zigosite	Mutasyon	Kalıtım	Skorlama	Tanımlı- Novel
Erişkin Grup									
P54	K	19	JIA, FMF	MEFV	B.HET	c.2040G>C (p.Met680Ile) c.124C>T (p.Arg42Trp)	OR	P VUS	T T
P55	E	37	CRMO	MEFV	B.HET	c.1173T>G (p.Asp391Glu) c.1587+20G>A	OR	VUS VUS	N
P56	K	31	FMF, Sağında beyazlama, Cilt absesi	MEFV	HOM	c.2177T>C (p.Val726Ala)	OR	P	T
P57	E	44	Hereditör anjiödem, Karın ağrısı atakları	MEFV	HET	c.2177T>C (p.Val726Ala)	OD, OR	LP	T
P58	E	29	KİY, CD4 Lenfopenisi, Chron hastalığı	NOD2	HET	c.2023C>T (p.Arg675Trp)	OD	VUS	T
P59	K	19	Kompleman eksikliği, JIA, KBY	NOD2	HET	c.1678C>T (p.Arg560Cys)	OD	LP	T
P60*	E	19	FMF, CVID	NLRP12	HET	c.1054C>T (p.Arg352Cys)	OD	VUS	T
P61	K	54	Sık herpes, Astım, RA, Psöriazis	PSTPIP1	HET	c.416A>G (p.Glu139Gly)	OD	VUS	N
Pediatric Grup									
C219	K	12Y	FMF, Hipogamaglobulinemi	MEFV PIK3CD	HOM HET	c.2084A>G (p.Lys695Arg) c.2780G>T (p.Arg927Leu)	OD, OR OD	VUS VUS	T N
C220	K	12Y	FMF, Amiloidoz	MEFV	B.HET	c.2080A>G (p.Met694Val) c.2040G>C (p.Met680Ile)	OD, OR	P P	T
C221	K	7Y	FMF, SÇGH	MEFV	B.HET	c.442G>C (p.Glu148Gln) c.2177T>C (p.Val726Ala)	OD, OR	VUS P	T
C222	K	2Y	FMF, Crohn	MEFV	B.HET	c.2080A>G (p.Met694Val) c.2040G>C (p.Met680Ile)	OD, OR	P P	T
C223	E	17Y	FMF, OlıHA, Hipogamaglobulinemi	MEFV	B.HET	c.2080A>G (p.Met694Val) c.2177T>C (p.Val726Ala)	OD, OR	P P	T
C224	E	3Y	FMF, PFAPA	MEFV	HET	c.2084A>G (p.Lys695Arg)	OD, OR	P	T
C225	E	4Y	FMF, PFAPA	MEFV	HET	c.2080A>G (p.Met694Val)	OD, OR	P	T
C226	K	17Y	FMF+JIA	MEFV	HET	c.2080A>G (p.Met694Val)	OD, OR	P	T
C227	E	11Y	Periyodik ateş	MEFV	HET	c.2040G>C (p.Met680Ile)	OD, OR	P	T
C228	E	6Y	FMF, SÇGH	MEFV	HET	c.2080A>G (p.Met694Val)	OD, OR	P	T
C229*	K	11Y	Vaskülit	MEFV	B.HET	c.2177T>C (p.Val726Ala) c.800C>T (p.Thr267Ile)	OD, OR	P VUS	T T
C230	E	4M	Septik artrit, osteomyelit	MEFV	HET	c.2282G>A (p.Arg761His)	OD, OR	P	T
C231	E	13Y	Ayak bileğinde şişlik, kızamıklık	MEFV	B.HET	c.2080A>G (p.Met694Val) c.442G>C (p.Glu148Gln)	OD, OR	P VUS	T T
C232*	E	5Y	Periyodik ateş	MEFV	B.HET	c.442G>C (p.Glu148Gln) c.329T>C (p.Leu110Pro)	OD, OR	VUS B	T T
C233	E	17Y	Di-George Sendromu-FMF	MEFV	HOM	c.2080A>G (p.Met694Val)	OR-OD	P	T
C234	E	16Y	HIES-FMF	MEFV	HET	c.2177T>C (p.Val726Ala)	OR-OD	P	T

C235	K	10Y	Panhipogamaglobulinemi, FMF	MEFV	HET	c.2080A>G (p.Met694Val)	OD, OR	P	T
C236*	K	2Y	Konjenital Nötropeni-FMF	MEFV TNFRSF13B	B.HET HET	c.2080A>G (p.Met694Val) c.2040G>C (p.Met680Ile) c.310T>C (p.Cys104Arg)	OR OD, OR	P P LP	T
C237	K	15Y	KGH-FMF	MEFV	HOM	c.2080A>G (p.Met694Val)	OR	P	T
C238	K	5Y	Mantar enfeksiyonu, Aralıklı karın ağrısı, ateş	MEFV	HET	c.2084A>G (p.Lys695Arg)	OD, OR	VUS	T
C239	E	12Y	Atipik JİA	NOD2	HET	c.1678C>T (p.Arg560Cys)	OD	LP	T
C240	K	7Y	Ülseratif kolit	NOD2	HET	c.1531A>G (p.Ser511Gly)	OD	VUS	N
C241	K	6Y	Oligoartriküler JİA	NOD2	HET	c.2641G>C (p.Gly881Arg)	OD	VUS	T
C242	K	12Y	Pannikülit, Eklem rahatsızlığı	NOD2	HET	c.2641G>C (p.Gly881Arg)	OD	VUS	T
C243	E	14Y	Chron hastalığı	NOD2	HET	c.2938dup (p.Leu980Profs*2)	OD	VUS	T
C244	K	3Y	Kolit	NOD2	HET	c.2998G>A (p.Glu1000Lys)	OD	VUS	T
C245	K	8Y	Hiper IgD Sendromu	PSTPIP1	HET	c.1115C>T (p.Ala372Val)	OD	VUS	T
C246	K	11Y	Seronegatif spondiloadartropati	PSTPIP1	HET	c.355-9C>A	OD	VUS	N
C247*	K	2Y	İBH	NLRP3	HET	c.937A>G (p.Ile313Val)	OD	VUS	T
C248	K	2Y	SCID	NLRP3	HET	c.2263G>C (p.Gly755Arg)	OD	P	T
C249	E	16Y	İmmün disregülasyon	MVK	B.HET	c.1129G>A (p.Val377Ile) c.431G>T (p.Gly144Val)	OR	P LP	T N
C250	E	2Y	Hiper IgD Sendromu	MVK	B.HET	c.1129G>A (p.Val377Ile) c.656G>T (p.Gly219Val)	OR	P VUS	T N
C251	E	3Y	Periyodik ateş	NLRP12	HET	c.695T>C (p.Leu232Pro)	OD	VUS	N
C252*	E	11Y	LPH	ADA2	B.HET	c.843dup (p.Glu282*) c.1082-86G>A	OR	LP VUS	N N
C253	E	7Y	Piyojenik septik artrit	NLRP4	B.HET	c.283G>T (p.Glu95*) c.847T>G (p.Cys283Gly)	OD	VUS VUS	T T
C254	E	15Y	Periyodik ateş	TNFRSF1A	HET	c.236C>T (p.Thr79Met)	OD	P	T
C255	E	9Y	FMF, Ailede AS öyküsü	IL10	HET	c.502A>G (p.Ile168Val)	-	VUS	N
C256	E	8Y	Hipogamaglobulinemi	PLCG2	HOM	c.197A>C (p.Asp66Ala)	OD	VUS	N
C257	E	10Y	CVID	PLCG2	HOM	c.1760G>A (p.Arg587Gln)	OD	VUS	N
C258	E	5Y	Hipogamaglobulinemi	PLCG2	HET	c.266G>A (p.Arg89His)	OD	VUS	N
C259	E	4Y	Hipogamaglobulinemi	PLCG2	HET	c.3164C>A (p.Ser1055Tyr)	OD	VUS	N
C260	E	8M	Hipogamaglobulinemi	PLCG2	HET	c.3164C>A (p.Ser1055Tyr)	OD	VUS	N
C261*	E	2Y	CVID	PLCG2	HET	c.502A>G (p.Thr168Ala)	OD	VUS	T
C262*	K	3Y	Hipogamaglobulinemi	PLCG2	HET	c.502A>G (p.Thr168Ala)	OD	VUS	T
C263*	K	17Y	Hipogamaglobulinemi	PLCG2	HET	c.502A>G (p.Thr168Ala)	OD	VUS	T
C264	K	2Y	KİY	PLCG2	HET	c.867+5G>A	OD	VUS	N

K=Kadın; E=Erkek; Y=Yaş; A=Ay; HOM= Homozigot; HET=Heterozigot; B.HET= Birleşik Heterozigot; P=Patojenik, LP=Likely Patojenik, VUS=Variant of Uncertain Significance; B=Benign; T=Tanımlı; N=Novel; CRMO= Kronik rekürren multifokal osteomyelit; JİA= Juvenil idiyopatik artrit; KBY=Kronik böbrek yetmezliği; RA= Romatoid artrit; PFAPA= Periyodik ateş, aftöz stomatit, farengit, adenit; İBH= İnflamatuvar bağırsak hastalığı; AS= Ankilozan spondilit; LPH=Lenfoproliferatik hastalık; *: Reanalizde mutasyon saptanan olgular

4.3.8 Kompleman Eksiklikleri Varyantları

Genetik inceleme sonrası 6 erişkinde ve 25 çocukta klinik ile ilişkili varyantlar saptandı. Saptanan varyantlar Tablo 6.9.'da verilmiştir. Erişkin hastalarda saptanan varyantlar atipik HÜS kliniği ön tanısıyla başvuran 2 hastadan birinde *C2* varyantı diğerinde *CFB* varyantı saptandı. 1'er hastada *CFH*, *SERPING1* ve *CD46* varyantı saptandı. Kompleman eksikliği ve eklem bulguları kliniği ile başvuran 1 hastada *C3* ve *NOD2* varyantı saptandı. 4 OD geçişli varyant, 2 OR geçişli varyant saptandı. 4 adet missense varyant ve 2 adet frameshift varyant saptandı. 3 adet novel ve 3 adet tanımlı varyant saptandı.

Çocuk hastalarda en sık saptanan varyantlar atipik HÜS kliniğini oluşturan varyantlar oldu. 5 hastada *CFH* varyantları, 1 hastada *CFHR3* varyantı saptandı. 1 hastada *CD46* ve *CFB* varyantları birlikte saptandı. 2 hastada *CIQR* varyantları, 1'er hastada *C1R* ve *C2* varyantları saptandı. 2'şer hastada *C8A+C8B* ve *C5* varyantları saptandı. 3 hastada *C3* LOF varyantları saptandı. 6 hastada *C6-C7* varyantları birlikte bulundu. Ayrıca 1'er hastada da *C8B* ve *MASP2* varyantları görüldü. 18 adet OR geçişli, 7 adet OD geçişli varyant saptandı. 19 adet missense varyant, 13 adet splice varyant, 4 adet frameshift ve 3 adet nonsense varyant saptandı. Varyantların 23 adeti tanımlı, 15 adeti de novel varyant olarak saptandı.

4.3.9 Kemik İliği Yetmezlik Sendromları Varyantları

Genetik inceleme sonrası 1 erişkin ve 4 çocuk hastada klinik ile uyumlu varyantlar saptandı. Saptanan varyantlar Tablo 6.10.'da verilmiştir. Erişkin grupta 1 kişide *TERT* varyantı saptandı. Çocuk hastaların hepsinde *RTEL1* varyantları saptandı. Varyantların hepsi OD geçişli varyant olup 4 adet missense ve 1 adet splice varyant saptandı. 5 varyantın hepsi de novel varyant olarak saptandı.

4.3.10 PİY Fenokopileri Varyantları

Akut lenfoblastik lösemi tanılı ve dirençli CMV enfeksiyonu nedeniyle immün yetmezlik paneline alınan bir hastada yapılan analizde *NRAS* geninde heterozigot patojenik bir varyant saptandı. KİT sonrası kandan çalışılan bu hastada bulunan varyantın, varyant allel frekansı %16,5 olarak saptandı. Bu gendeki somatik mutasyonlar RAS ile ilişkili otoimmün lenfoproliferatif bozukluk hastalığı ile ilişkilendirilmiş olup hasta kliniğiyle uyumlu bulundu. Bu varyant grup 10 olarak adlandırılan PİY fenokopileri grubuna ait bir varyanttır. Saptanan varyant Tablo 4.10.'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Kompleman Eksiklikleri Varyantları

Hasta No.	Cinsiyet	Yaş	Klinik	Gen	Zigosite	Mutasyon	Kalıtım	Skorlama	Tanımlı- Novel
Erişkin Grup									
P62	K	28	C3 nefropati, MPGN tip 1	CFH	HET	c.3537A>G (p.Ile1179Met.)	OD	VUS	N
P63	K	19	Ürtiker, Anjiödem	SERP/NG1	HOM	c.1291A>G (p.Thr431Ala)	OR	VUS	N
P64*	K	43	Atipik HÜS, SLE	C2	HOM	c.841_868del (p.Val281Profs*110)	OR	P	T
P65*	K	62	Kompleman eksikliği., C3 düşük	CD46	HET	c.104G>A (p.Cys35Tyr)	OD, OR	LP	T
P66*	E	27	Atipik HÜS	CFB	HET	c.1106C>T (p.Pro369Leu)	OD	VUS	T
P67*	K	23	Kompleman eksikliği, Sakroileit, Sık ishal, Hashimoto tiroiditi	C3 NOD2	HET HET	c.3107del (p.Lys1036Serfs*4) c.79G>A (p.Glu27Lys)	OD OD	P VUS	N T
Pediyatrik Grup									
C265	K	15Y	C8 eksikliği	C8B	HOM	c.1282C>T (p.Arg428*)	OR	P	T
C266*	E	1Y	Sık menenjit, Düşük CH50	C8A C8B	HET HET	c.331C>T (p.Arg111Cys) c.1234+1G>A	OR	VUS VUS	N N
C267*	K	2Y	Tüberküloz Osteomyeliti	C8A C8B	HET HET	c.1336T>C (p.Trp446Arg) c.813_814del (p.Ser272*)	OR	VUS LP	N
C268	K	14Y	Monogenik Lupus	C1QC	HOM	c.100G>A (p.Gly34Arg)	OR	P	T
C269	E	13Y	Monogenik Lupus	C1QC	HOM	c.100G>A (p.Gly34Arg)	OR	P	T
C270	K	17Y	Monogenik Lupus	C1R	HOM	c.1038+2T>G	OR	VUS	N
C271*	E	13Y	SLE	C2	B.HET	c.841_868del (p.Val281Profs*110) c.716-6C>G	OR	P VUS	T N
C272*	E	5Y	Kompleman eksikliği	C3	HET	c.2164_2166del (p.Lys722del)	OD, OR	VUS	N
C273	E	4Y	Kompleman eksikliği	C3	HET	c.4225A>C (p.Thr1409Pro)	OD, OR	VUS	N
C274*	K	6Y	Atipik HÜS, Düşük C3	C3	HET	c.1120-8C>G	OD, OR	VUS	N
C275	E	10A	Atipik HÜS	CFH	HET	c.3012G>T (p.Lys1004Asn)	OD, OR	VUS	T
C276	E	2A	Atipik HÜS	CFH	HOM	c.3575G>T (p.Arg1192Ile)	OD, OR	VUS	T
C277	E	2Y	Atipik HÜS	CFH	HOM	c.3493+1G>A	OD, OR	LP	T
C278	K	9Y	Faktör I/H eksikliği	CFHR3 CFH	HOM HET	c.481T>C (p.Ser161Pro) c.694C>T (p.Arg232*)	OD, OR OD, OR	VUS P	N T
C279*	E	8Y	HÜS	CD46 CFB	B.HET HET	c.828G>T (p.Trp276Cys) c.475+1G>A	OD, OR OD, OR	VUS LP	N T
C280*	E	4Y	Pnömoni, Ürtiker, Anjiödem, Düşük C3-C4	BTk CFH	HEM HET	c.724A>C (p.Ile242Leu) c.337G>A (p.Val113Ile)	OD XL	VUS VUS	T N
C281*	K	3Y	Hasta ve ailesinde menenjit öyküsü, Düşük CH50	C5	HET HOM	c.1990G>T (p.Glu664*) c.2404G>A (p.Val802Ile)	OR	LP B	N
C282*	E	5Y	HHV-6 ensefaliti, Ailede geçirilmiş meningoкок öyküsü	C5	HET HET	c.130del (p.Tyr44Metfs*42) c.2404G>A (p.Val802Ile)	OR	LP B	T
C283	E	7Y	Herpes enfeksiyonu	MASP2	B.HET	c.532C>T (p.Arg178Cys) c.1882A>G (p.Ser628Gly)	OR	VUS VUS	N

C284*	E	5Y	Hipogamaglobulinemi	C6 C7	HET HET	c.2381+2T>C c.1561C>A (p.Arg521Ser)	OR	LP P	T
C285*	E	4Y	Hipogamaglobulinemi	C6 C7	HET HET	c.2381+2T>C c.1561C>A (p.Arg521Ser)	OR	LP P	T
C286	E	1Y	Hiper IgM Sendromu	C6 C7	HET HET	c.2381+2T>C c.1561C>A (p.Arg521Ser)	OR	LP P	T
C287*	K	15Y	Hipogamaglobulinemi	C6 C7	HET HET	c.2381+2T>C c.1561C>A (p.Arg521Ser)	OR	LP P	T
C288	K	6Y	CVID	C6 C7	HET HET	c.2381+2T>C c.1561C>A (p.Arg521Ser)	OR	LP P	T
C289	E	1Y	Lenfoma	C6 C7	HET HET	c.2381+2T>C c.1561C>A (p.Arg521Ser)	OR	P LP	T

K=Kadın; E=Erkek; Y=Yaş; A=4y; HOM= Homozigot; HET=Heterozigot; B.HET= Birleşik Heterozigot; HEM= Hemizigot; P=Patojenik, LP=Likely Patojenik, VUS=Variant of Uncertain Significance; B=Benign; T=Tanımlı; N=Novel; MPGN= Membranoproliferatif glomerülonefrit; HHV-6= Human Herpes Virüs 6; *: Reanalizde mutasyon saptanan olgular

Tablo 4.10. Kemik İliği Yetmezliği Sendromları ve PİY Fenokopileri Varyantları

Hasta No.	Cinsiyet	Yaş	Klinik	Gen	Zigosite	Mutasyon	Kalıtım	Skorlama	Tanımlı-Novel
C290*	K	3Y	MDS, İTP	RTEL1	HET	c.2413+5G>C	OD, OR	VUS	N
C291	K	16Y	CVID, kemik iliği yetmezliği, otoimmünite	RTEL1	HET	c.263C>T (p.Ser88Phe)	OD, OR	VUS	N
C292*	K	7Y	Pansitopeni, Aplastik anemi	RTEL1	HET	c.2509G>A (p.Ala837Thr)	OD, OR	VUS	N
C293	E	12Y	CVID	RTEL1	HET	c.265T>C (p.Trp89Arg)	OD, OR	VUS	N
C294	K	7Y	CMV enfeksiyonu +ALL	NRAS	HET	c.34G>A (p.Gly12Ser)	SMu	P	T

K=Kadın; E=Erkek; Y=Yaş; HET=Heterozigot; P=Patojenik, VUS=Variant of Uncertain Significance; T=Tanımlı; N=Novel; SMu=Somatik; *: Reanalizde mutasyon saptanan olgular

5. TARTIşMA

1952 yılında ilk primer immün yetmezlik hastasının tanımlaması, immün yetmezlik hastalıklarına yönelik farkındalık açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur. O günden bu yana tanı araçlarındaki teknolojik ilerlemeler ve PİY hakkında artan bilgi birikimi sayesinde, bu hastalıkların tanımlanma sayısı ve toplumda görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Özellikle son yıllarda, primer immün yetmezliklerin çeşitli alt tipleri tanımlanmış ve birçok yeni PİY vakası kayıt altına alınmıştır. Bu gelişmeler, PİY hastalıklarının tanı ve tedavisindeki yaklaşımların daima güncellenmesini gerekli kılmaktadır.

PİY'lerin tüm dünyada karşılaşılan en önemli sorunlardan biri, tanıdaki gecikmedir. Erken tanının olmaması, hastaların tedaviye ulaşmalarında ve hastalık süreçlerinin yönetilmesinde büyük bir zorluk oluşturmaktadır. Ayrıca, PİY'de erken tanı konulması sadece hastaların yaşam kalitesini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşam süreleri üzerinde de kritik bir etkiye sahiptir. Hastalığın erken safhada teşhis edilmesi, gerekli tedavinin hızlı bir şekilde uygulanmasına olanak tanımakta ve böylece komplikasyonların önüne geçilmesi sağlanmaktadır.

Erken tanıya gidilebilmesi için öncelikle hastalıktan şüphe edilmelidir. Bir hastada PİY şüphesi oluşturacak klinik bulguların ve fizik muayene sonuçlarının varlığı durumunda, ilk olarak temel laboratuvar değerlendirmeleri yapılmakta ve ileri immünolojik testler uygulanmaktadır. Ancak, bu ilk değerlendirmeler hastalığı tanımlamada bazen yetersiz kalabilmektedir. İmmün yetmezlik hastalıkları, farklı kategorilerde klinik belirtilerle kendini gösterebileceğinden, tanı süreci oldukça karmaşık olabilir.

Bu nedenle, günümüzde ileri immünolojik testlerin yanı sıra genetik testler, PİY hastalarının kesin tanı süreçlerinde önemli bir tamamlayıcı unsur olarak kullanılmaktadır. Genetik testler, immün yetmezliklerin altında yatan genetik mutasyonları ortaya koyarak hastalığın moleküler mekanizmasının anlaşılmasında ve doğru bir tanıya gidilmesinde çok önemli bir rol oynar. Özellikle son on yılda, yeni nesil dizileme araçlarındaki teknolojik gelişmeler sayesinde genetik testlerin süreci hızlanmış, maliyetleri düşmüş ve hastaların bu testlere erişimi kolaylaşmıştır. Bu avantajlar, genetik testlerin klinikte daha yaygın kullanılmasını sağlamıştır. Ayrıca, fenotip-genotip ilişkilerinin araştırılmasına katkı sunarak, yeni hastalıkların tanımlanmasına ve PİY hastalıklarının daha iyi sınıflandırmasına olanak

tanımıştır. Bu konuda artan bilgiler, klinik uygulamalarda hedefli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine de katkıda bulunmaktadır (126).

PİY hastalıkları, klinisyenlerin hasta takip ve tedavi süreçlerini kolaylaştırmak amacıyla, IUIS tarafından her 2 yılda bir güncellenerek yeniden sınıflandırılmakta ve yeni tanımlanan hastalıklar da bu sınıflamaya eklenmektedir. Ancak, ülkemizde PİY görülme sıklığı ve alt tiplerine ilişkin hasta oranları henüz net bilinmemektedir. Bu durum, Mart 2022’de pilot çalışmasına başlanan ulusal kayıt sistemimiz devreye girene kadar, PİY merkezi olarak işlev gören kliniklerin yayımladıkları hasta raporlarının önemini daha da artırmaktadır. Bu raporlar, PİY hastalıklarının ülkemizdeki dağılımının daha iyi anlaşılmasına ve gelecekte yapılacak araştırmalara temel oluşturmaktadır.

Yaptığımız çalışmada 2022 yılında yapılan son IUIS sınıflamasına göre hastalarımızın fenotipik özelliklerine göre dağılımı incelendiğinde, antikor eksikliklerinin hem erişkin grupta 96 hastayla (%38,9) hem de pediatrik grupta 414 hastayla (%35,4) genetik teste en sık başvuran alt grup olduğu saptandı. Diğer alt gruplar erişkinde ve pediatrik grupta farklılıklar gösterebilmektedir. Erişkinde 2. sıklıkta 38 hasta ile (%15,4) immün disregülasyon bozuklukları gelirken, 3. sırada 34 hasta ile doğal immünite bozuklukları (%13,7) gelmektedir. Pediatrik grupta 2. sıklıkta görülen 160 hasta ile (%13,7) sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezlikler olurken, 3. Sırada 156 hasta ile (%13,2) immün disregülasyon bozuklukları bulunmaktadır. Her 2 grubun da son sırasında kemik iliği yetmezlik sendromları bulunmaktadır [erişkin 3 hasta (%1,2), pediatrik 20 hasta (%1,7)].

2024 ESID verilerine göre, Avrupa ülkelerinde en sık alt tip %49,9 ile antikor eksiklikleri olup, ardından diğer iyi tanımlanmış PİY hastalıkları (%15,1), kombine immün yetmezlikler (%10,3) ve fagositer bozukluklar (%7,9) gelmektedir (11). Jeffrey Modell Vakfının oluşturmuş olduğu küresel bir uzman merkezler ağının 2022’de yayınlanan raporlarında, ABD ve dünya çapında en sık görülen PİY alt grubu CVID olarak tespit edilmiştir. Ancak prevalansların bölgesel olarak değişebildiğini belirtmişlerdir. Örneğin Orta Doğu’da FMF prevalansı %19,2 iken, bu oranın küresel çapta %2,2 olduğunu ve Afrika’da Ataksi-telenjiyektazi prevalansı %7 iken, global çapta daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (127). Ülkemizde pediatrik hastalarda yapılmış iki adet çalışmada da en sık görülen alt tip Antikor eksiklikleri olmuştur (13,128).

ESID 2024 verilerinde Türkiye ile ilgili verilerde hastaların yaşa göre dağılımı 18 yaş üstünün oranı %31 olarak verilirken, 18 yaş altının oranı %69 olarak verilmiştir (11). Ancak

bizim çalışmamızda bu oranlar 18 yaş üstünde %17,5 iken, 18 yaş altında %82,5 olarak değerlendirilmiştir. Oransal dağılım ESID verilerine göre bizim çalışmamızda daha yüksek olsa da 18 yaş altı hasta popülasyonun sıklığı her iki durumda da belirgindir. Avrupa ülkelerindeki verilere bakıldığında örneğin Fransa, İtalya ve Almanya gibi 1000'in üzerinde bildirilmiş hasta popülasyona sahip ülkelerde bu oranların 18 yaş üstünde daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür. Ancak bize benzer şekilde oranlara sahip İran ve Mısır gibi Orta Doğu bölgesine yakın ülkelerde 18 yaş altı hasta oranı çok daha yüksektir. Ülkelere göre yaş dağılımının değişmesi bu toplumlarda görülen akraba evliliği oranlarına bağlanabilir. Akraba evliliği sonucu ağır kombine immün yetmezlikler ve kombine immün yetmezlikler gibi ağır ve ölümcül seyreden tabloların sıklığı artmakta ve bu hastalıkların daha erken yaşta görülmesi oransal dağılımdaki değişikliğe yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca erişkin yaşta görülen immün yetmezlikler hakkında doktorların daha az farkında olması da bir etken olarak görülebilir.

Genetik hastalıkların epidemiyolojisini etkileyen önemli faktörlerden biri olan akraba evliliği, ülkemizde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), 2023 yılında yayınlanan istatistiklerinde toplam resmi evlilikler içinde son evliliğinde akraba evliliği yapanların oranını %8,2 olarak bildirmiş ve raporda akraba evliliğinin son yıllarda gittikçe düştüğü belirtilmiştir. Bölgesel olarak farklılıklar görülse de Güneydoğu Anadolu bölgesi illerinde %20'lere yakın oranlar ile en yüksek akraba evliliğinin görüldüğü bölgedir. Bizim çalışmamızda akraba evliliği ve anne babanın aynı köyden olma durumu bir arada düşünüldüğünde %24'ün üstünde bir oranla karşılaşılmakta ve bu oran ülke geneline göre 3 kat yüksek bir orana karşılık gelmektedir. Erişkin hasta grubunda akraba evliliği oransal olarak en yüksek grup kombine immün yetmezlikleri ile kemik iliği yetmezlik sendromları (%75) olurken en düşük oran otoinflamatuvar hastalıklarda (%7,6) görülmüştür. Pediatrik hasta grubunda akraba evliliğinin en yüksek oranda görüldüğü grup kombine immün yetmezlikler grubu (%53), en düşük oran antikor eksikliği olan hastalarda (%12,7) görülmüştür. Bu oranlar, Suudi Arabistan ve Tunus gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerdeki verilerle uyumludur. Akraba evliliğinin %50'lerin üstünde olan bu ülkelerde en sık görülen PİY alt tipi olarak kombine immün yetmezlik grubu bildirilmiştir (7,129).

Ek olarak çalışmamızda saptanan varyantların kalıtım özelliklerine bakıldığında %42'si OR, %43'ü OD ve %15'i X'e bağlı kalıtım bulundu. Avrupa'da yapılmış çalışmalarda sıklıkla X'e bağlı varyantlar saptanırken, Ortadoğu ülkelerinde ise sıklıkla OR varyantları saptanmaktadır (130,131). Ayrıca varyant hastalarda akraba evliliği görülme oranı %32 olarak

saptandı. Çalışmamızda akraba evliliklerin hem hastalık oluşturma riskini hem de genetik mutasyon saptama oranını arttırdığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda mutasyon türlerine göre bakıldığında en çok missense varyant saptanmıştır (%64). Bunu sırasıyla frameshift varyantlar (%13), nonsense varyantlar (%12), splice bölge mutasyonları (%9) ve noncoding ve CNV varyantlar %1 oranında saptanmıştır. Literatürde 878 PİY hastasına WES yapılmış olan bir çalışmada, en sık missense, frameshift ve nonsense varyantlar saptanmış olup, CNV varyantlar splice bölge mutasyonlarından daha sık görülmüştür (132). Çalıştığımız NGS panelinin CNV varyantları saptama konusunda yetersiz kaldığı düşünülmektedir.

Çalışmaya alınan 1417 hastaya yapılan genetik inceleme sonrası erişkin ve pediatrik gruba ayrı ayrı bakıldığında 247 erişkin hastada 67 hastada klinik anlamlı mutasyon saptandı. Hedefli panelin tanı koyma başarısı %27,1 olarak saptanmıştır. Pediatrik grupta ise 1170 hastada 294 hastada klinik olarak anlamlı varyant saptanmıştır. Çalışmada en sık varyant saptanan alt grup hem erişkinde hem de çocukta antikör eksiklikleri alt grubu olmuştur. Erişkinde 19 hasta ve pediatrik grupta 84 hasta olmak üzere toplamda 103 hastada klinik anlamlı varyant saptanmıştır. Erişkinde sırasıyla immün disregülasyon bozuklukları ve otoinflamatuar hastalıkları en sık varyant saptanan gruplar olurken, pediatrik grupta kombine immün yetmezlikler ve sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezlikler çok daha yüksek oranda saptanmıştır.

Çalışmamızda Antikör eksiklikleri grubuna ait varyantlar 103 hastada görülmüştür. Erişkin ve çocuk hastalar bir arada değerlendirildiğinde en sık 56 hasta ile *TNFRSF13B* varyantları görülmüştür. Ardından 20 hasta ile *BTK* varyantları, 6 hasta ile *PIK3CD* varyantları, 4'er hasta *IGLL1* ve *TCF3* varyantları gelmektedir. 5 hastada Hiper IgM sendromlarına yol açan *AICDA*, *INO80* ve *UNG* varyantları görülmüştür.

Çalışmamızda *TNFRSF13B* mutasyonları en sık görülen grup olmuştur. 5'i homozigot 7'si bileşik heterozigot olmak üzere 12 hastada biallelik mutasyonlar saptanmıştır. Kalan 44 hastada monoallelik mutasyonlar saptanmıştır. En sık görülen mutasyon 21 hastada görülen C104R mutasyonu olmuş bunu 15 hasta ile c.204dup varyantı takip etmektedir. Amerikan kohortundaki CVID hastalarına bakıldığında 235 hastanın 74'ünde (%31) mutasyon saptanmış. Bu grupta da en çok saptanmış olan mutasyon 27 hasta ile *TNFRSF13B* mutasyonu olmuş. Ardından 13 hasta ile *NFKB1* ve 3'er hasta ile *IKZF1* ve *PIK3CD* varyantları görülmüştür (133). 208 hastalı İran kohortunda ise CVID genlerinden en sık 5 hasta ile *BTK* varyantları daha

sonra 4 hasta ile *TNFRSF13B* varyantları saptanmıştır (133). 2018 yılında yayınlanan CVID hastalarının tüm ekzom dizileme ile incelendiği bir çalışmada 50 hastada en sık *TNFRSF13B* varyantları ve daha sonrasında da *NFKB1* varyantları görülmüştür (120). Fransa'daki çalışmada 209 hasta ile *BTK* en sık saptanan varyant olup, 33 hasta ile *PIK3CD*-GOF varyantları 2. sırada ve 28 hasta ile *TNFRSF13B* varyantları 3. sırada saptanmıştır (131). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda CVID fenotipinde görülen 59 hastada en sık 12 hasta ile *BTK* varyantları, ardından 3 hasta ile *TNFRSF13B* varyantı görülmüş (128). Bizim çalışmamızda saptanan en sık 2 grup literatürle benzer şekilde *TNFRSF13B* ve *BTK* varyantları olmuştur. Sık görülen varyantlardan *NFKB1* panelimizde bulunmamaktadır.

4 hastada saptanan *IGLL1* varyantlarının 1'i homozigot, 3'ü heterozigot varyant olarak saptanmıştır. *IGLL1* genindeki varyantlar otozomal resesif agamaglobulinemi kliniğine yol açmaktadır. Ancak CVID ve hipogamaglobulinemi hastamızda daha öncesinde literatürde tanımlanmış olan heterozigot patojenik c.258del (p.Gln88Asnfs*7) varyantı saptanmıştır. OMIM veritabanında OR geçişli olduğu bilinen, GENCC ve Orphanet veri tabanlarında OD formunun olduğu da belirtilmiş. Ayrıca *IGLL1* geninin 2 adet oldukça homolog psödogeni mevcuttur. *IGLL3* psödogeni %95'ten fazla *IGLL1*'in 3. ekzonuna homologdur. Hastalarımızda polimorfizm olarak düşünülen ekzon 3'te ve devamındaki 3'UTR bölgelerinde heterozigot missense mutasyonlar saptanmıştır. (2'sinde c.*113A>C, birinde c.485T>A) Bu durumla alakalı literatürde bu gibi değişikliklerin gen konversiyonu ile ortaya çıktığı yönündedir (134). Çalışmamızda saptadığımız bu durumun her 2 nedenden dolayı klinikle ilişkili olabileceği ve literatürdeki benzer vakalara uyduğu düşünülmektedir.

Bir hasta, ilk değerlendirmede DEB pozitifliği ve Fanconi anemisi fenotipi ile uyumlu bir klinik tabloyla başvurmuştur. Buna ek olarak sık ÜSYE-ASYE ve panhipogamaglobulinemisi bulunan hastanın, 9 yaşından beri kısa boy nedeniyle takipli olduğu ve mikrofalmi kliniğine de sahip olduğu belirtilmiştir. Yapılan PİY panelinde *PIK3R1* geninde heterozigot c.1993G>A (p.Gly665Ser) varyantı saptanmıştır. Varyant veritabanlarında VUS varyant olarak değerlendirilirken bazı tahmin skorları yüksek olarak değerlendirilmiştir (Revel, VARIETY, Primate AI). Ayrıca Avila ve ark. yayınlamış olduğu bir makalede hafif yüz dismorfizmleri olan bir baba oğulda görülmüş olup, SHORT sendromu kliniğiyle uyumlu olduğu düşünülmüştür (135).

Çalışmamızda kombine immün yetmezliklerden en sık saptanan varyantlar, 15 hasta ile otozomal resesif kalıtmı SCID genlerindeki varyantlar olmuştur. En sık *RAG1/2* varyantları 8

hastada, *DCLRE1C* (Artemis) ve *JAK3* varyantları her biri 2 hastada, *IL7R*, *NHEJ1* ve *ADA* birer hastada görülmüştür. X'e bağlı SCID yapan *IL2RG* varyantları 7 hastada görülmüştür. Ülkemizde Korkmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada 67 SCID hastasından 34'üne genetik tanı konulmuş ve en sık görülen mutasyon 6 hasta ile ADA gen defekti ve 5 hasta ile Artemis defekti olmuş (136). Fırtına ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, 24 SCID tanısı alan hasta içerisinde en sık *RAG1/2* varyantları (7 hastada), ardından *JAK3* varyantları (4 hasta) ve 3 hastada da *IL2RG* varyantları görülmüştür (137). 2019 yılında yayınlanmış çok merkezli bir çalışmada nakil yapılmış SCID hastalarında genetik tanısı koyulanların oranı %42,3 olarak gelmiş ve en sık görülen %15,4 ile *RAG1/2* varyantları, %6,8 ile *JAK3* varyantları ve %6 ile *IL2RG* varyantları olmuştur (138). Bizim çalışmamızdaki değerler de literatürle uyumlu olup, akraba evliliği sıklığının ülkemizde yüksek olması nedeniyle otozomal resesif kalıtılan gen defektlerinin, batılı toplumlarda ilk sırada görülen *IL2RG* varyantlarına göre daha yüksek olmasını açıklamaktadır.

Leaky SCID ön tanısıyla yollanan iki kardeşle yeniden analiz sırasında her iki kardeşle de *LIG4* geninde heterozigot c.1739G>A (p.Arg580Gln) VUS varyantı saptanmıştır. *LIG4* genindeki biallelik mutasyonlar, nadir SCID sendromlarından birini oluştururken, bu varyantla ilgili 2023 yılında yayınlanan bir makalede monoallelik durumda bile bu varyantın immün yetmezlik ve immün disregülasyon kliniği oluşturabileceği gösterilmiştir (139). Hastalarımızda gözlemlenen klinik tablonun, leaky SCID ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Analiz edilen hasta grubunda, söz konusu varyant yalnızca iki hastada tespit edilmiştir. Ancak, bu ilişkinin doğrulanabilmesi için aile segregasyon analizlerinin yapılması gerektiğini önemle vurguluyoruz. Benzer klinik tablolar sergileyen veya nedeni açıklanamayan immün disregülasyon hastalarında monoallelik *LIG4* mutasyonlarının da dikkate alınmasını önermekteyiz.

Agamaglobulinemi ve sık enfeksiyon kliniği ile başvuran Bruton ön tanısıyla genetik incelemeye alınan bir hastamızda *LIG4* geninde bileşik heterozigot c.833G>A (p.Arg278His) ve c.724_725del (p.Leu242Ilefs*5) varyantları saptanmıştır. *LIG4* geni, DNA tamirinde görev alan, eksikliğinde sıklıkla SCID gibi ağır bir klinikle ortaya çıkmaktadır. Ancak bunun yanında hastamızda görüldüğü gibi CVID kliniğine benzer şekilde daha yaygın bir spektrumda hastalık görülebilir. Literatürde c.833G>A (p.Arg278His) varyantının benzer vakalar oluşturduğu bildirilmiştir (140).

Leaky SCID ön tanısıyla genetik incelemeye alınan bir hastamızda *PRKDC* geninde bileşik heterozigot c.2607T>A (p.Asn869Lys) ve c.8662G>T (p.Val2888Leu) varyantları saptanmıştır. Varyantlar veritabanlarında VUS olarak belirtilmektedir. Sık akciğer enfeksiyonu olan hastada kliniği açıklıyor olabileceği düşünülmektedir. Ancak varyantın VUS varyant olması ve aile segregasyonu yapılmamış olması nedeniyle şüpheli bir varyant olduğunu da belirtmekteyiz.

Çalışmamızdaki diğer kombine immün yetmezliklerden en sık saptanan varyantlar 5 hasta ile Hiper IgM sendromu tip 1'e neden olan *CD40LG* varyantları olmuştur. *CD40LG* varyantı saptanan hastalarımızdan biri hariç hepsi Hiper IgM sendromu şüphesiyle genetik teste alınmıştı. Kalan 1 hastada ise SCID kliniği mevcuttu. Daha sonra 3 hasta ile Hiper IgE sendromuna yol açan *DOCK8* varyantları, MHC sınıf II eksikliğine neden olan *CIITA* (2 hasta) ve *RFX5* (1 hasta) olmuştur. 2 hastada *IL21R* varyantları ve T hücre defekti ile başvuran bir hastamızda da *ZAP70* varyantı saptanmıştır. 2 erişkin hastamızda başvuru klinikleriyle uyumlu şekilde MHC sınıf I eksikliğine neden olan *TAP1* ve *TAP2* varyantları saptanmıştır. Ülkemizde Koçali ve ark. tarafından yapılan çalışmada 173 KİY hastasında en sık *DOCK8* eksikliği (15 hasta) ve ardından 2. sırada MHC sınıf II eksikliği (12 hasta) saptanmıştır (13). Kuveyt'te yapılmış olan bir çalışmada benzer olarak KİY hastalarında 1. sırada *DOCK8* eksikliğini, 2. sırada MHC sınıf II eksikliği görülmektedir (130). Fransa'daki PİY hastalarına yönelik bir çalışmada bizim çalışmaya benzer şekilde *CD40LG* varyantları (52 hasta) en sıktır. Daha sonrasında *DOCK8* (17 hasta) ve MHC sınıf II eksikliği (*RFXANK-7* hasta) gelmektedir (131). Çalışmamızın literatürle benzer bir tabloda olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezlik hastalıklarından en sık DNA tamir defektleri saptanmıştır. En sık da 8 hasta ile *ATM* varyantları olmuştur. Ardından 2 hasta ile *BLM* varyantları ve 1'er hasta ile *NBN*, *DNMT3B* ve *MCM4* varyantları gelmektedir. Diğer sık görülen grup Hiper IgE sendromları olmuştur. Bu grupta en sık 5 hasta ile *STAT3* LOF, 3 hasta ile *CARD11*, 2 hasta ile *PGM3* varyantları saptanmıştır. Sonra da 4'er hasta ile *WAS* ve *PNP* varyantları saptanmıştır.

Fransa'daki çalışmada, sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezlik genleri içerisinde en sık saptanan 330 hasta ile *ATM* gen defekti olmuş olup, ardından *WAS* mutasyonları (200 hasta) ve 22q11.2 delesyonları (176 hasta) gelmektedir. *STAT3* LOF varyantları 102 hasta ile 4.sırada yer almaktadır (131). 22q11.2 delesyonları gibi yapısal varyasyonlar yapmış olduğumuz NGS paneliyle saptanamazken, FISH ve mikroarray gibi

yöntemlerle saptanabilirler. Çalışmamız, saptanan varyant sayısına göre bakıldığında literatürle uyumlu şekilde *ATM* varyantları en sık saptanan grup olmuştur.

ATM geninin mutasyonlarının DNA tamir defekti olan Ataksi-Telenjektazi kliniğiyle geldiği bilinen bir durumdur. Ancak *ATM* mutasyonu saptadığımız birçok hastamız Hiper IgM sendromu ön tanısıyla başvurmuştur. Literatürde AT'li hastalarda başlangıçta IgM yüksekliği hastaların yaklaşık %25'inde görüldüğü bildirilmektedir (141) Bu durum AT olan hastaların yanlış teşhis edilmesine ve tanının geç konmasına neden olabilir. Bu nedenle Hiper IgM sendromu kliniği gösteren hastalarda AT'yi ayırıcı tanıda göz önünde bulundurmanın çok önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Hiper IgE sendromlu 211 hastanın moleküler özelliklerine göre incelendiği bir çalışmada 57 hastada mutasyon saptanmış olup, ilk 2 sırada %46 ile *DOCK8* (26 hasta) ve %33 ile *STAT3* (21 hasta) mutasyonları bulunmaktadır (142). Kuveyt çalışmasında da benzer şekilde en sık *DOCK8* mutasyonları (10 hasta) ve ardından *STAT3* mutasyonları (4 hasta) gelmektedir (130). Ülkemizde Koçali ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada Hiper IgE hastalarında en sık 15 hasta ile *DOCK8* eksikliği ve ardından 8 hasta ile Netherton sendromu (*SPINK5*) ve 5 hasta ile *STAT3* LOF hastaları gelmiştir (13). Bizim çalışmamızda ise *STAT3* LOF (5 hasta) varyantları *DOCK8*'e (3 hasta) göre daha sık saptanmıştır.

Özellikle Kuveyt'teki çalışmada saptanan *DOCK8* mutasyonlarının büyük bir kısmı (9 hasta) ekzon delesyonları şeklinde görülmüştür (130). Fransadaki çalışmada da 25 *DOCK8* mutasyonundan 7'sinde ekzon delesyonları görülmüştür. Bizim çalışmamızda grup 1 içerisinde anlatılmış olan 3 hastada saptadığımız *DOCK8* varyantlarından 2'sinde ekzon delesyonu olduğundan şüphe etmekteyiz. Bu hastalardaki *DOCK8* ekzonları PCR ile çoğaltılamamış olup aynı yürütmedeki diğer hastalarda benzer bir durum görülmemiştir. Klinik bulgularının literatürde tanımlanan benzer vakalarla uyum göstermesi nedeniyle saptadığımız varyantların bu hastalarda kuvvetle muhtemel olduğu düşünülmektedir. Ancak kesin tanıya ulaşabilmek için bu hastalara *DOCK8* MLPA analizi yapılmasının daha uygun bir yaklaşım olacağı kanaatindeyiz. Çalışmada kullandığımız panel, ekzon delesyonlarını saptama açısından yetersiz kalmış olabilir. Bu da *DOCK8* varyantlarının sıklığını çalışmamızda olduğundan daha düşük göstermiş olabilir. Dolayısıyla, bu olası sınırlamayı göz önünde bulundurmak önemlidir.

Ülkemizdeki Koçali ve ark. yapmış olduğu çalışmada *STAT3* varyantları sıklık olarak 3. sırada görülmekte olup, 2. sırada *SPINK5* mutasyonlarının neden olduğu Netherton sendromu bulunmaktadır. Ancak panelimizde *SPINK5*, *IL6R*, *IL6ST* ve *ZNF341* gibi diğer

Hiper IgE sendromu genleri bulunmamaktadır. Bu nedenle *SPINK5* ile ilgili durum net olarak değerlendirilememiştir. Ancak ülkemiz dışındaki çalışmalarda *STAT3* varyantları 2. sırada gelmektedir. Çalışmamızdaki verilerde *CARD11* varyantları 2., *PGM3* varyantları 3. sırada gelmektedir.

Çalışmamız literatürden farklı olarak *CARD11* varyantlarını daha sık saptamıştır. *CARD11* geninin OD dominant negatif varyantları Hiper IgE sendromuna yol açmaktadır. Saptamış olduğumuz 3 varyantın 2'si daha önce tanımlanmıştır (143). Bir hastada saptanan *CARD11* c.1252A>G (p.Arg418Gly) varyantı daha önce tanımlanmamış olup diğer hastalarda görülen arjinin değişimlerinin klinik oluşturduğu görülmüştür. Hastalıkla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda görülen diğer varyantlar sırasıyla 2 hastada kıkırdak saç hipoplazisi yapan *RMRP* varyantı, 1'er hastada Trikohepatoenterik sendroma neden olan *TTC37* ve *SKIV2L* varyantları, 1 hastada *ORAI1* eksikliğine neden olan *ORAI1* varyantı, 1 hastada Velokardiyofasiyal sendrom oluşturan *TBX1* varyantı saptanmıştır.

İmmün disregülasyon bozukluklarından en sık varyant saptanan alt tip, regülatör T hücre defektleri olmuştur. En sık görülen 7'şer hasta ile *LRBA* ve *CTLA4* varyantları olmuştur. Bunu sırasıyla 5 hasta ile *STAT3* GOF varyantları, 4 hasta ile *AIRE* varyantları ve 2 hasta ile *FOXP3* varyantları takip etmiştir. 2. sıklıkta EBV ile ilişkili lenfoproliferatif sendrom grubuna ait genler bulunmaktadır. En sık 4 hasta ile *SH2D1A* varyantları görülmüş ve bunu 1'er hasta ile *MAGT1*, *XIAP* ve *CARMIL2* varyantları takip etmiştir. ALPS grubundan 3 hastada *CASP10* varyantları ve 2 hastada *FAS* varyantı saptanmıştır. Diğer sık görülen grup AHLH hastaları olup 3 hastada *LYST* varyantları ve 1'er hastada *STXBP2* ve *UNC13D* varyantları görülmüştür. En az görülen grup ise kolitlerle giden immün disregülasyon olup 1 hastada *IL10RB* varyantı saptanmıştır. Hollanda ve Fransa'da yapılmış çalışmalarda immün disregülasyon hastalarında en çok genetik tanı alan grup, AHLH hastaları olmuştur. Ancak özellikle Fransa'daki çalışmada ALPS'ye yol açan *FAS* varyantları en sık saptanan varyantlar olmuştur (131,144). Bizim çalışmamızdaki AHLH varyantlarının düşük saptanmasının nedeni laboratuvarımızda bu grup hastalara yönelik çalışılan HLH panelinin bulunması ve bu gibi hastaların klinisyenler tarafından bu panele yönlendirmesi nedeniyle immün panelimizde düşük oranda AHLH varyantı saptanmıştır. Ayrıca *FAS* geni de laboratuvarımızda panel harici tek gen olarak çalışılabildiği için yine bu klinikle gelen hastaların büyük bir çoğunluğuna panel yerine tek gen

dizilenip çalışılmıştır. Bu da çalışmamızdaki *FAS* varyant sayısının düşüklüğünü açıklamaktadır.

Bizim çalışmamızda en sık 25 hasta ile regülatör T hücre defektleri saptanmış olup ardından 7 hasta ile EBV ile ilişkili lenfoproliferatif sendrom grubu gelmektedir. CEREDIH çalışmasında 140 hasta ile AHLH varyantları 1. sırada, 110 hasta ile ALPS varyantları 2.sırada, 87 hasta ile regülatör T hücre defektleri 3. sırada gelmiştir (131). AHLH ve ALPS'ye yönelik diğer testlerin olması nedeniyle bu grupları hesaba katmadığımızda çalışmamız literatürle uyumlu görünmektedir.

İmmün disregülasyon kliniği ile başvuran bir hastamızda reanaliz sırasında saptanan 1 *CTLA4* ve 1 *JAK3* varyantı bulunmuştur. Özellikle saptanan *JAK3* varyantı önem arz etmektedir. Homozigot *JAK3* LOF varyantlarının T-B+NK- SCID kliniği oluşturduğu bilinen bir durumdur. Ancak hastamızda saptamış olduğumuz *JAK3* c.2518C>T (p.Arg840Cys) varyantı fonksiyon kazancı (GOF) gösteren nadir bir varyanttır. Sic ve ark. 2017 yılında yayınlamış olduğu bir makalede *CTLA4* varyantının *JAK3* GOF varyantıyla birlikte etki göstererek kliniği oluşturduğu raporlanmıştır (145). Burada tarif edilen durum *CTLA4* varyantını saptanan belirgin CTLA-4 sendromu görülen bir hastanın babasında da benzer varyantın bulunduğu ve herhangi bir klinik oluşturmadığı görülmüştür. Yapılan araştırma sonucu annenin de taşıdığı *JAK3*'ü aktive eden mutasyonun hastadaki *CTLA4* varyantıyla kombinasyonu sonucu belirgin bir immün disregülasyonun kliniğinin görüldüğü saptanmıştır. Bu nedenle *JAK3* varyantının CTLA4 kliniğinde genetik değiştirici (modifier) olduğu düşünülmektedir. Bu durumun CTLA4 hastaları içinde çok nadir olduğu da belirtilmiştir. Bizim hastamızda bulunan *CTLA4* varyantı VUS olarak saptanmıştır. Bütün hasta kohortumuzda bu 2 varyant sadece bu hastada görülmüş olup, hastamızın kliniğini açıklıyor olabilir. Ancak bu durum hakkında tanının net olması için ek fonksiyonel çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu olguyu bu şekilde bildirmemizin nedeni böyle nadir bir olguya dikkat çekmek ve benzer kliniklere sahip hastalarda bu iki varyanta yönelik ilginin artırılmasıdır.

Ayrıca CVID kliniği ile başvuran 2 hastamızda da yapılan reanaliz sırasında *STAT3* geninde heterozigot c.893T>A (p.Ile298ASn) varyantı saptanmıştır. *STAT3* geninin bilinen klinikleri Hiper IgE sendromu ve erken başlangıçlı otoimmün hastalıktır. Ancak son yıllarda bildirilen yayınlarda *STAT3* genindeki aktive edici mutasyonların CVID fenotipi oluşturduğuna dair destekleyici veriler vardır. Russell ve ark. bir çalışmada *STAT3* genindeki c.870A>T (p.Lys290Asn) varyantının proteinin coiled-coil domaininde transkripsiyonel bir artışa yol

açtığı ve bu durumun CVID için patojenik olduğu gösterilmiştir (146). Çalışmamızda saptadığımız varyantımız da benzer domaine ve yayındaki aminoasit değişimine benzer şekilde (yayında lizinden asparajine dönmekte) izolösinden arparajine dönüşen bir varyanttır. Bu nedenle bu hastalarda saptadığımız *STAT3* varyantlarının bu hastalarımızdaki CVID kliniğine neden olduğu düşünmekteyiz.

Hiper IgE sendromlu 4 hastada 2 *CASP10*, 1 *CARMIL2* ve 1 *FOXP3* varyantı saptanmıştır. Bu saptanan genler Hiper IgE kliniğinde sık görülen genler değildir. Daha öncesinde literatürde *CARMIL2* varyantları ve Hiper IgE sendromuyla ilişkilendirilmiş birçok vaka bulunmaktadır (147,148). 211 hastalık Hiper IgE hastasına yapılmış bir çalışmada da sadece 1 hastada *CARMIL2* varyantı saptanmıştır (142). *CASP10* varyantları ile ilgili literatürde Hiper IgE sendromları hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada dermatit bulguları olan hipogamaglobulinemi olan ancak IgE'leri yüksek 2 hastada *CASP10* varyantları saptadık. Bir tanesi olası patojenik diğer VUS varyant olarak değerlendirildi. Saptanan VUS varyantın birçok tahmin skorları yüksekti (SIFT, DANN). Literatürde *CASP10* varyantı saptanan 3 hastada hastalarımıza benzer şekilde dermatit kliniği, azalmış globulinler ve artmış IgE görülmüştür (149). Bu hastalarımıza neden olan durumun *CASP10* varyantı olduğunu düşünmekteyiz.

Fagositer sistem bozuklukları içinde en sık saptanan varyantlar 17 hasta ile KGH varyantları olmuştur. Aralarında en sık görülen 10 hasta ile X'e bağlı kalıtılan *CYBB* varyantları olmuştur. Bunu 4 hasta ile *NCF2* varyantları, 2 hasta ile *CYBA* ve 1 hasta ile *NCF1* varyantları takip etmiştir. Yayınlarda Avrupa ve Amerika gibi toplumlarda X'e bağlı formun (%60) OR forma (%40) göre daha sık olduğu belirtilmektedir. OR formda en sık *NCF1* ardından *CYBA* ve *NCF2* genlerinin görüldüğü bildirilmektedir (150). Ülkemizde yapılan çalışmalarda X'e bağlı formdan daha çok OR formun görüldüğü bildirilmiştir (151). Çalışmamızdaki veriler Batılı toplumlardaki verilerle benzerlik göstermektedir. Ancak literatürde 2. sırada görülen *NCF1* varyantları bizim çalışmamızda çok az saptanmıştır. Bu durumun sebebi *NCF1* geninin en yaygın kusuru olan ekzon 2 başlangıcında bulunan GT delesyonu olabilir. *NCF1* genine %99 sekans homolojisi gösteren 2 adet psödogen bulunmaktadır ve bu nedenle geleneksel Sanger sekanslama veya NGS bu defekti gözden kaçırabilmektedir (152). Bizim hastalarımızda da bu defektin NGS paneliyle saptanamaması nedeniyle *NCF1* varyant sayısının düşük görüldüğü düşünülmektedir. Saptamış olduğumuz 1 adet missense mutasyon vardır. Yüksek olasılıkla bu hastamızda missense mutasyonun yanında ekzon 2 GT delesyonu da eşlik ediyor olabileceği

benzer yayınlarda da gösterilmiştir (153,154). Yayınlarda GT delesyonunun tespiti için allel spesifik PCR kullanımı önerilmektedir (154).

Fagositer sistem defektlerinde 2. en sık görülen grup konjenital nütropeni grubu olmuştur. En sık saptanan varyantlar 5 hasta ile *ELANE* geninin varyantları olmuştur. Ardından 2 hastada *VPS45*, 1'er hastada da *HAX1* ve *SLC37A4* varyantları saptanmıştır. Ülkemizde yapılan konjenital nütropenilerle ilgili çalışmalarda *HAX1* mutasyonlarının *ELANE* mutasyonlarından çok daha sık saptandığı bildirilmiştir (155). Çalışmamızda bu durumun farklı olmasını konjenital nütropeni hastalarına yönelik laboratuvarımızda çalışılan bir diğer panel olan konjenital nütropeni paneline bağlamaktayız. Klinisyenlerin bu hasta grubunda diğer paneli tercih etmesi nedeniyle saptanan varyant sayısı düşük bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda 4 hastada *GATA2* varyantları saptanmıştır. *GATA2* geninin mutasyonları CVID, B hücre eksikliği, mikobakteriyel enfeksiyon ve myelodisplastik sendrom kliniğini oluşturmaktadır. Hastalarımızda benzer klinikler bulunmaktadır. Kemik iliği yetmezliği bulguları nedeniyle literatürde çoğunlukla MDS hastalarında yapılan çalışmalarda mutasyonlar gösterilmiştir (156). Ek olarak kanama eğilimi olan kombine immün yetmezlik ön tanısıyla başvuran bir hastada lökosit adezyon defekti tip 3'e neden olan *FERMT3* geninde homozigot patojenik varyant saptanmıştır. Lökosit adezyon defekti 3'ün kanama eğilimi yapması bilinen bir durumdur. Bu nedenle varyant klinikle uyumlu bulunmuştur. Diğer lökosit adhezyon defektlerinden saptanan varyant olmamıştır. LAD 1'e neden olan *ITGB2* geni panelimizde bulunurken, LAD2'e neden olan *SLC35C1* geni panelde bulunmamaktadır. Lökosit adezyon defektleri çok nadir hastalıklar olduğu için çalıştığımız hasta popülasyonu içinde rastlamamış olmamız mümkün olabilir. Ayrıca çalışmış olduğumuz genetik panel ile birçok küçük yapısal değişiklikleri ve düşük frekanslı mozaiklik durumunu kaçırıyor olabiliriz. Bu nedenle bu hastaların tespiti için daha farklı genetik yöntemlerin kullanıldığı daha geniş bir kohort çalışması yapılması faydalı olabilir.

Doğal immün sistem bozuklukları alt grubunda en sık saptanan varyantlar 9 hasta ile kandida enfeksiyonlara yatkınlık ile giden grupta görülmüştür. En sık görülen 4 hasta ile *STAT1* GOF varyantı olup, ardından 2 hasta ile *CARD9* ve 1'er hasta ile *IL17F*, *IL17RC* ve *TRAF3IP2* varyantları olmuştur. 8 hastamızda mikobakteriyel yatkınlıkla ilişkili varyant saptanmış olup en çok 4 hasta ile *IL12RB1* varyantları daha sonra 2 hasta ile *TYK2* varyantları ve 1'er hastada *IRF8* ve *ISG15* varyantları görülmüştür. 4 hastamızda WHIM sendromuna yol açan *CXCR4* varyantı, tekrarlayan herpes enfeksiyonlarına görülen 3 hastamızın 2'sinde *IRF3*

varyantları, 1 hastada da *TLR3* varyantı saptanmıştır. Bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık yaratan durumlarla ilgili 1 hastada *RPSA* varyantı tespit edilmiştir.

Almanyada yapılan bir çalışmada KMK kliniği olan 64 hastadan 24'üne genetik tanı konmuştur. Tanı konan hastalar içerisinde en sık saptanan varyant 13 hasta ile *STAT1* mutasyonu olmuştur (142). Takibinde de 5 hasta ile *CARD9* varyantları olmuştur. Ülkemizde Kaymaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada da en sık saptanan varyantlar *STAT1* varyantları olduğu belirtilmiştir (128). Çalışmamız bu konuda literatürdeki verilerle uyumlu bulunmuştur. İran'da yapılan MSMD ilgili bir çalışmada 15 hasta ile en sık *IL12RB1* varyantları, daha sonra 10 hastada *IL12B* varyantları gelmektedir (84). *TYK2* ve *ISG15*'ten 1'er hasta bulunmuştur. En sık görülen gen olarak *IL12RB1* geni çalışmamızda da sık saptanmıştır. *TYK2* geni bizim çalışmamızda 2. sıklıkta saptanmıştır.

CXCR4 GOF varyantları WHIM sendromuna yol açmaktadır. 3 missense varyant VUS varyant olarak saptanmıştır. Missense varyantların GOF yaptığı bilinen bir durumdur. Ancak saptanan varyantlar daha önceden literatürde bildirilmemiş. Bu nedenle bu varyantlara şüpheli bakmaktayız. Bir hastada görülen nonsense varyant c.997A>T (p.Lys333*), WHIM sendromlu 66 hastada yapılan bir çalışmada en sık görülen varyant olan c.1000C>T (p.Arg334*) varyantından bir aminoasit önceki varyanttır (157). Ayrıca literatürde c.1000C>T (p.Arg334*) varyantına sahip bir vakada hastamızdaki benzer şekilde erken çocuklukta ağır nötropeni kliniği görülmüştür (158). İki durum arasındaki büyük benzerlikler hastamızda saptanan varyantın kuvvetle muhtemel hastalık yapıcı olduğunu düşündürmektedir.

Otoinflamatuvar hastalık grubuna baktığımızda en sık saptanan toplumda da sık görülen 24 hasta ile *MEFV* varyantları olmuştur. Ardından en sık 9'ar hasta ile *NOD2* ve *PLCG2* varyantları olurken, diğer hastalarda sırasıyla 3 hasta ile *PSTPIP1* varyantları ve 2'şer hastada *NLRP12*, *NLRP3*, *MVK* ve *ADA2* varyantları bulunmuştur. 1'er hastada da *TNFRSF1A*, *IL10* ve *NLRC4* varyantları saptanmıştır.

MEFV varyantları hem homozigot hem de heterozigot formda FMF kliniğine neden olabilmektedir. Çalışmamızda en sık saptanan varyant M694V varyantı olup 11 hastada saptanmıştır. Bunu sırasıyla, 6 hasta ile V726A, 5 hasta ile M680I varyantları ve 3'er hasta ile E148Q ve K695R varyantları izlemiştir. Bu varyantlar literatürde bildirilen Türk toplumundaki FMF hastalarının büyük bir çoğunluğunda görüldüğü bildirilmiştir. (159). Ayrıca her biri bir hastada olmak üzere nadir görülen R42W, L110P, T267I, D391E, R761H ve R927L varyantları

da tespit edilmiştir. Türkiye’de taşıyıcı sıklığının yüksek olması nedeniyle *MEFV* varyantları birçok hastamızda diğer immün yetmezlik klinik bulgularına ek olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda 9 hastada *PLCG2* varyantı saptadık. *PLCG2* GOF mutasyonları OD kalıtmı APLAID olarak bilinen otoinflamasyon, antikor eksikliği ve immün disregülasyonla ilişkili bir hastalıktır. Saptanan varyantların hepsi VUS varyant olarak saptanmıştır. Saptadığımız varyantların 1’i hariç hepsi hipogamaglobulinemi ve CVID kliniği ile teste alınmıştı. 3 hastada saptanan c.502A>G (p.Thr168Ala) varyantı daha önceden bildirilmiş olup klinik olarak uyumlu varyant olduğunu düşünmekteyiz (160). Diğer hastalarda saptanan varyantlarla ilgili literatürde herhangi bir yayına rastlanmamış olup, bu varyantların klinik bulgularla uyumlu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu varyantların şüpheli varyant olarak değerlendirilmesi gerektiğini de belirtmek isteriz. Ayrıca bir hastamızda saptanan splice varyantın SpliceAI ve Mobi Details veri tabanlarında skoru yüksek olup splice’ı bozduğu düşünülmektedir. Literatürde bildirilen splice mutasyonları *PLCG2* ilişkili immün disregülasyon ve soğuk ürtikeri ile ilişkilendirilmiştir (161). Hastamızda ise lenfopeni ve hipogamaglobulinemi klinik bulguları gözlenmiştir. Klinik bulguların literatürle kısmen uyum göstermesi dikkate alınmakla birlikte, durumun şüpheli bir varyant ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Kompleman eksikliği alt grubunda en sık saptanan varyantlar atipik HÜS kliniğine yol açan varyantlar olmuştur. Bunlar 6 adet *CFH* varyantı, 2 adet *CD46*, 1’er adet *CFB*, *C3* ve *CFHR3* varyantları saptandı. Bunun ardından en sık saptananlar meningokok enfeksiyonlarına neden olan 2 adet *C8A+C8B* varyantı, 2 adet *C5* varyantı ve 1 adet *C8B* varyantı olmuştur. SLE kliniğine neden olan genlerden *CIQC* ve *C2* varyantları 2 hastada, *C1R* varyantı 1 hastada saptanmıştır. Ek olarak 3 adet *C3* heterozigot LOF varyant ve 1’er adet *MASP2* ve *SERPING1* varyantı saptanmıştır. Ayrıca yaklaşık 7 hastada 6’sı *C6-C7* varyantları özellikle hipogamaglobulinemi kliniği olan hastalarda görülmüştür. Bu varyantların bu kliniklerle ilişkili olduğuna dair yaptığımız literatür taramasında benzer bir yayın bulunmamıştır. Ancak bu varyantların bu kliniğe yol açabileceğini düşünmekteyiz. 1500 kişiye yakın kohortumuzda varyantlar sadece bu hastalarda gösterilmiş olup hepsi de benzer klinik göstermektedir. Ancak bu konu hakkında daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği de vurgulamaktayız.

2018 yılında yayınlanan bir makalede atipik HÜS hastalarında en sık görülen %21 ile Faktör H varyantları olup ardından %9 ile *CD46* varyantları ve %6 ile *CFI* varyantları olmuştur (162). Çalışmamızdaki verilerde literatürle uyumlu bulunmuştur. Monogenik lupus kliniğine

yol açan komplement eksikliklerinden C1q ve C2 eksiklikleri ön plana çıkmakta *C1R/C1S* varyantları daha nadir olarak görülmektedir (163). Çalışmamızda benzer verilere işaret etmektedir. Meningokok enfeksiyonları ile başvuran 4 hastada 1 adet homozigot *C8B* patojenik varyant, 1 adet *C8A+C8B* varyantları, 2 hastada da *C5* varyantları tespit ettik. *C5* varyantları otozomal resesif kalıtmı C5 eksikliğine yol açmaktadır. İki hastada yapılan analiz sonrasında heterozigot nonsense ve frameshift varyantlar saptandı. Ek olarak iki hastada da rs17611 adlı tek nükleotid polimorfizmi (SNP) saptandı. Bianca ve ark. yayınlamış olduğu pnömokokkal menenjitlerle ilgili bir yayında bu SNP varyantın *C5* serum konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiş (164). Bu 2 hastada bu nedenlerden dolayı saptanan varyantların *C5* eksikliğine bağlı menenjit durumunu açıkladığı düşünülmektedir.

Ülkemizde yapılan Koçali ve ark çalışmasında en sık herediter anjiödem (17 hasta) saptanmış olup, bizim çalışmamızda sadece 1 hastada saptanmıştır (13). Laboratuvarımızda herediter anjiödem genlerinden *SERPING1* için ayrı tek gen çalışma yapılmaktadır. Bu nedenle çalışmada düşük saptanma durumu herediter anjiödem hastalarının klinisyenler tarafından laboratuvarımıza *SERPING1* geni için tek gen olarak çalışmaya yönlendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Herediter anjiödem dahil edilmediği Avrupa’da yapılmış bir çalışmada en sık klasik yolak (C1q, C1r, C2, C4) defekti (%43), ardından alternatif yolak (C3, CF H, I, D, B) defekti (%31) ve terminal yolak (C6, C7, C8) defekti (%26) gelmiştir (165). Bizim çalışmamızda alternatif yolak defektleri sık bulunmuştur.

Kemik iliği yetmezliği sendromları grubundaki genlerden 1’i erişkin 4’ü çocuk hastada klinik anlamlı varyant saptandı. 4 hastada *RTEL1* varyantı, 1 hastada *TERT* varyantı saptandı. *TERT* varyantı saptanan hastanın başvuru nedeni saç kıkırdak hipoplazisi ve pansitopeni kliniğidir. Saç kıkırdak hipoplazisini açıklayan *RMRP* varyantları bulunmaktadır. Saptanan novel *TERT* varyantı Franklin veritabanında VUS varyant olarak sınıflandırırken GeneBe veritabanında olası patojenik olarak sınıflandırılmış. Bu nedenle pansitopeni kliniğine *RMRP* ve *TERT* varyantları birlikte etki gösterdiklerini düşünmekteyiz.

Kemik iliği yetmezliği olan 3 hastada heterozigot *RTEL1* varyantları saptanmıştır. Diskeratozis Konjenita genlerinden olan *RTEL1* hem dominant hem de resesif olarak klinik oluşturabilmektedir. Konjenital trombositopeni ve myelodisplastik sendrom ön tanısıyla başvuran bir hastada *RTEL1* geninde heterozigot c.2413+5G>C varyantı saptanmıştır. Varyant veritabanlarında VUS varyant olarak girilmiştir. Ancak splice varyantlar için daha özelleşmiş veritabanlarında (SpliceAI, dbSNVADA) splice’ı bozduğu gösterilmiştir. Ayrıca splice

varyantlarla ilgili skorlama sistemi kullanan Mobi Details veritabanındaki SPIP skoru %98 riskle splice bölgeyi bozduğunu belirtmektedir. Bu nedenle hastamızın kliniği ile saptanan varyantın uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Diğer 2 hastada da benzer şekilde kemik iliği yetmezliği bulguları vardı. Bu iki hastada heterozigot VUS varyantlar saptadık. Ancak bu varyantların literatürde şu ana kadar herhangi bir bilgiyle ilişkilendirilmemiş olması ve VUS olarak sınıflandırılmaları nedeniyle söz konusu varyantların şüpheli olarak değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz. CVID kliniği ile başvuran 1 hastada *RTEL1* VUS varyantı saptandı. Bazı yayınlarda heterozigot missense mutasyonların CVID kliniğini oluşturabileceğine dair veriler ortaya koyulmuştur (166). Bu varyanta da şüpheli olarak değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Bu gruptaki hastalarda özellikle bu grubun en sık görülen hastalığı olan Fanconi anemisi kliniğinin baskın olduğu düşünülmektedir. Ancak 264 genlik hedefli gen panelimizde hiçbir Fanconi anemisi geni bulunmamaktadır. Bu da tanı başarısını düşüren bir faktördür.

PİY fenokopileri grubunda 1 hastada varyant saptandı. Bu hasta 3 yaşında başlayan ALL kliniği olup 7 yaşına kadar 3 defa relaps gelişmiş bir hastaydı. Hastada varyant allel frekansı %16,5 olan *NRAS* genindeki c.34G>A varyantı saptandı. Bu varyant daha önce literatürde tariflenmiş olup Ras ilişkili otoimmün lenfoproliferatif bozuklukla (RALD) ilişkilidir (167). RALD kliniğinde görülen artmış hematolojik malignite riski, çocukluk çağında başlama durumu hastamızla benzerlik göstermektedir. Literatürde benzer yaşlarda lösemi hastalığı geçirmiş vakalar bulunmaktadır (168). Somatik mutasyonun doğruluğunu göstermek için farklı dokulardan çalışmak gereklidir. Hastada farklı dokulardan çalışma yapılmamıştır. Ancak klinik özellikleri itibarıyla hastada saptanılan varyantın uyumlu olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu gibi durumların daha fazla aydınlatılmasına ihtiyaç duyulduğunu da belirtmek isteriz.

Hedeflenmiş gen panelimizin tanı başarı oranı erişkinlerde %27, çocuklarda %25 oranında olduğunu saptadık. Literatürde PİY'lerde çalışılan NGS yöntemine göre çok değişken tanı başarı oranları saptanmıştır. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada PİY hastalarında çalışılan 162 genlik bir hedefli panelin 139 vakadan 35'ine (%25) tanı koyduğu bildirilmiştir (169). Hollanda'da yapılmış benzer bir başka çalışmada 170 genlik bir panel kullanılmış ve tanı başarısı %16 olarak saptanmıştır (170). Almanya'da yapılmış bir başka PİY hastalarına yönelik çalışmada, 173 genlik hedefli panel kullanımı sonucu incelenen hastaların (294 hasta) %15,3'ünde olası bir genetik tanı belirlemişlerdir (171). Avustralyada yapılmış bir başka hedefli NGS çalışmasında PİY hastalarının %23'ünde tanı koyma başarısı elde edilmiştir (172).

Birleşik Krallıkta yapılmış bir çalışmada 27 PİY hastasına 242 genlik bir panel uygulanmış ve 13 hastada (%48) genetik tanı konulmuştur (173). Platt ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada 878 PİY hastasına yapılan hedefli panel %56'lık bir tanı başarısı göstermiştir. Bu çalışmada en sık saptanan ilk 2 grup kombine immün yetmezlikler ve sendromik özelliklere sahip immün yetmezlik grubu olmuştur (132).

Hedefli gen panellerinin yerine WES'in çalışıldığı birçok PİY çalışması da bulunmaktadır. Stray-Petersen ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada 278 PİY hastasına WES'le tanı koyma başarısı %40 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada en yüksek tanı saptama oranı kombine immün yetmezliklerde (%100) görülmüştür (174). İspanya'dan benzer bir çalışmada klinik ekzom sekanslama (CES) uygulanan PİY hastalarında %42'lik bir tanı başarı oranı saptanmıştır (175). İsrail'de yapılmış bir WES çalışmasında, 106 hastanın 74'ünde olası bir genetik tanı saptanmış ve %70'lik bir tanı saptama oranı bulunmuştur (176). Ülkemizde Erman ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, 297 PİY hastasına WES çalışılmış ve %41,1 oranında tanı koyma başarısı görülmüştür. Pediatrik hasta grubunda tanı başarı oranı %44,4 (252'de 112) saptanmış ancak erişkin hasta grubundaki tanı başarı oranı %22 (45'te 10) daha düşük olarak saptanmıştır (177).

PİY hastalıklarında hedefli panelin tanı koyma başarısının, WES'e kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. PİY hastalarına yönelik yapılan NGS çalışmalarını derleyen bir meta-analizde, hedefli panelin ortalama tanı başarısı %29, WES'in ise %38 olarak rapor edilmiştir (178). Tanı başarı oranlarındaki geniş varyasyonun, çalışılan popülasyonun özelliklerine, kullanılan NGS yöntemine ve test edilen gen sayısına bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın tanı başarısı, literatürde bildirilen sonuçlarla benzer düzeyde değerlendirilebilir.

Tanı koyma başarısını azaltan faktörler incelendiğinde, bazı hasta gruplarında gereksiz test isteklerinin yapılmasının tanı oranlarını olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, birçok hastalıkla ilişkili genin panelimizde yer almaması, tanı koyma oranımızı düşüren önemli bir etken olarak değerlendirilebilir. Bunun yanı sıra, kopya sayısı değişikliklerinin ve yapısal varyantların tespitindeki zorluklar, bu tür varyantlara sahip hastaların gözden kaçırılmasına yol açmaktadır. Bu varyantların daha etkin bir şekilde saptanması ve immün yetmezliklerle ilişkili tüm genlerin değerlendirilmesi amacıyla tüm ekzom dizileme (WES) ve tüm genom dizileme (WGS) gibi daha kapsamlı testlerin kullanımının, PİY hastalıklarındaki tanı başarısını artırabileceği öngörülmektedir. Ancak, bu testlerin maliyet-etkinliğini değerlendirmek ve tanı oranına olan katkılarını daha iyi anlamak için ileri çalışmalar yapılması gereklidir.

Ayrıca PİY'lerde görülen reversiyon mozaizm fenomeni genetik tanıyı karmaşık hale getiren ve bu nedenle de tanı başarısını azaltabilen bir faktör olarak görülebilir. Bu fenomen, patojenik bir mutasyonun somatik hücrelerde spontan olarak düzelmesiyle ortaya çıkar ve hasta bireyde bazı hücrelerin genetik olarak normal hale gelmesine yol açar. Bu durum özellikle immün hücrelerde yaygındır ve böylece PİY'li bireylerde hastalığın fenotipik etkilerini azaltabilir veya klinik tablonun düzelmesine katkıda bulunabilir. Bu fenomen PİY'lerde en sık WAS, X-SCID ve KGH'de gözlemlenmekte ve daha birçok PİY geninde (*ADA*, *RAG1*, *DOCK8*...) benzer vakalar tarif edilmiştir. Ancak revertant hücreler popülasyonda baskın hale gelirse, bu durum yüksek hassasiyete sahip yeni nesil dizileme yöntemi kullanılmasına rağmen mutasyonların saptanmasını zorlaştırabilir ve tamamen maskelenmesine yol açabilir. Böylece hastalığı hafifleten bu durum yanlış tanı konmasına ve tanı sürecinin gecikmesine neden olabilir. Bu gibi durumları aşmak için daha derin okumalar yapılması ve dikkatli bir klinik değerlendirme yapmak fayda gösterebilir. Ek olarak bu fenomenin daha iyi anlaşılması, gen tedavisi gibi yenilikçi yaklaşımlara rehberlik edebilir (179).

Hastalarımızın genetik verilerinin yeniden analizi (reanaliz) sonucunda, 75 hastada klinik olarak anlamlı yeni varyantlar tespit edilmiştir. Önceki analizlerde tanımlanamayan bu varyantların büyük bir kısmının, biyoinformatik araçlardaki ilerlemeler ve bu araçların tahmin gücündeki artış sayesinde belirlenebildiği düşünülmektedir. Özellikle splice varyantların değerlendirilmesinde kullanılan Splice AI ve Mobi Details gibi biyoinformatik araçlar ve veritabanları, bu varyantların yorumlanmasında önemli kolaylıklar sağlamış ve doğru tanıya ulaşmada katkıda bulunmuştur. Ayrıca, varyantlarla ilgili literatürde bildirilen hasta raporları, tanı sürecinde belirsiz durumların aydınlatılmasında kritik bir rol oynamıştır.

PİY hastalıklarına yönelik literatürdeki reanaliz çalışmalarında tanı oranında %5'lik bir artış bildirilmektedir (180). NGS ile tanı konulamamış Mendelyan hastalıklara yönelik bir çalışmada, 24 aydan sonra yapılan reanalizlerin verimli olduğu ve genel tanısal katkısının %0,1 oranında olduğu ifade edilmiştir. Bunun yanı sıra, literatür güncellemelerinin bu yeni tanıların çoğunun temelini oluşturduğu belirtilmiştir (181). Nörogelişimsel bozukluğu olan 159 hastaya yönelik yapılan bir başka WES reanalizinde ise tanı başarısında %12,6 oranında bir artış elde edilmiştir (182).

Çalışmamızda, tanı başarısında %20 oranında bir artış tespit edilmiştir. Bu dikkate değer artışın, 2016-2022 yılları arasında analiz edilen hastalarımızın bir kısmında geçen süre zarfında literatürün güncellenmesi, varyant sınıflamalarının değişmesi ve biyoinformatik araçların

gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bazı genlerin çok farklı klinik tablolarla ilişkilendirilebileceği göz önünde bulundurulmalı ve bu genlere yönelik kapsamlı literatür taramaları mutlaka gerçekleştirilmelidir. Bu yaklaşım, literatürde nadir olarak tanımlanan veya atipik fenotiplerle ortaya çıkan vakaların daha etkin bir şekilde tespit edilmesine olanak sağlayacak, böylece genotip-fenotip ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

PİY hastalarına genetik tanı koymak, hastalığın temelinde yatan moleküler mekanizmaları anlamaya olanak sağlamaktadır. Genetik testler, doğru tanının konulmasında ve hastalığın alt tipinin belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Doğru genetik tanı, sadece tedavi sürecini yönlendirmekle kalmaz, aynı zamanda tedavi planlanmasında yenilikçi yaklaşımların belirlenmesine olanak sağlar. Örneğin, hematolojik kök hücre nakli veya hedefli gen terapileri gibi kişiye özgü tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi genetik tanı sayesinde mümkün hale gelmektedir. PİY hastalıklarının erken teşhis ve etkin tedavisi kadar, genetik danışmanlık ve önleyici yaklaşımlar da aileler ve toplum sağlığı açısından büyük bir öneme sahiptir. Bu süreçte genetik danışmanlık, prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı (PGT) gibi yöntemler, PİY hastalıklarının gelecek nesillere aktarılmasının önlenmesinde kritik bir rol oynar.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, primer immün yetmezlik hastalarındaki tanı oranı erişkin hasta grubunda %27, pediatrik hasta grubunda %25 olarak belirlenmiştir. Primer İmmün Yetmezlikler, klinik ve genetik heterojenite gösteren bir hastalık grubu olduğundan ayırıcı tanısı yapılamayan hastaların öncelikle hedefli NGS panelleri ile taranması ve mutasyon bulunamayan olgularda ise WES, kopya sayısı değişikliği ve WGS analizi gibi genetik testlerin çalışılması önerilmektedir.

Türk toplumunda primer immün yetmezlik fenotipinin moleküler etyolojisinin araştırıldığı az sayıdaki çalışmalardan biri olan çalışmamızda, hastalıkla ilişkili varyantların saptanması, varyantların alt gruplara göre sınıflandırılması ve toplumumuza ait verilerin oluşturulması ile literatüre katkı sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022 Oct 1;42(7):1508–20.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022 Oct 1;42(7):1473–507.
3. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* [Internet]. 1952;9(6):722–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.9.6.722>
4. Stiehm ER, Johnston RB. A history of pediatric immunology. Vol. 57, *Pediatric Research*. 2005. p. 458–68.
5. Ochs HD, Hitzigb WH. History of primary immunodeficiency diseases. Vol. 12, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2012. p. 577–87.
6. Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirminachi B, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Primary immunodeficiency disorders in Iran: Update and new insights from the third report of the national registry. *J Clin Immunol*. 2014;34(4):478–90.
7. Al-Saud B, Al-Mousa H, Al Gazlan S, Al-Ghonaum A, Arnaout R, Al-Seraihy A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Saudi Arabia: a Tertiary Care Hospital Experience over a Period of Three Years (2010–2013). *J Clin Immunol*. 2015 Sep 22;35(7):651–60.
8. Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. Vol. 99, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2019. p. 52–72.
9. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkeytwo centers study. *J Clin Immunol*. 2013 Jan 1;33(1):74–83.
10. Baştürk B, Sarı S, Aral A, Dalgıç B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children [Internet]. Available from: www.esid.org
11. <https://cci-reporting.uniklinik-freiburg.de/#/>.
12. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Vol. 16, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 717–32.
13. Koçali B. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK HASTANESİ ÇOCUK İMMÜNOLOJİ BİLİM DALINDA PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN TANI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ. 2020.
14. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014 Aug 20;312(7):729–38.
15. Al-Herz W, Al-Mousa H. Combined immunodeficiency: The Middle East experience. Vol. 131, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013. p. 658–60.
16. Justiz-Vaillant AA, Gopaul D, Akpaka PE, Soodeen S, Arozarena Fundora R. Severe Combined Immunodeficiency—Classification, Microbiology Association and Treatment. Vol. 11, *Microorganisms*. MDPI; 2023.

17. Kumrah R, Vignesh P, Patra P, Singh A, Anjani G, Saini P, et al. Genetics of severe combined immunodeficiency. Vol. 7, Genes and Diseases. Chongqing University; 2020. p. 52–61.
18. Winer H, Rodrigues GOL, Hixon JA, Aiello FB, Hsu TC, Wachter BT, et al. IL-7: Comprehensive review. Vol. 160, Cytokine. Academic Press; 2022.
19. Bradford KL, Moretti FA, Carbonaro-Sarracino DA, Gaspar HB, Kohn DB. Adenosine Deaminase (ADA)-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (SCID): Molecular Pathogenesis and Clinical Manifestations. Vol. 37, Journal of Clinical Immunology. Springer New York LLC; 2017. p. 626–37.
20. Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: A review. Vol. 13, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd.; 2018.
21. Hershfield MS. Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. Vol. 15, Current Opinion in Immunology. Elsevier Ltd; 2003. p. 571–7.
22. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019 Mar 1;143(3):852–63.
23. Kohn DB, Booth C, Shaw KL, Xu-Bayford J, Garabedian E, Trevisan V, et al. Autologous Ex Vivo Lentiviral Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency. New England Journal of Medicine. 2021 May 27;384(21):2002–13.
24. Delmonte OM, Schuetz C, Notarangelo LD. RAG Deficiency: Two Genes, Many Diseases. Vol. 38, Journal of Clinical Immunology. Springer New York LLC; 2018. p. 646–55.
25. Notarangelo LD, Kim MS, Walter JE, Lee YN. Human RAG mutations: Biochemistry and clinical implications. Vol. 16, Nature Reviews Immunology. Nature Publishing Group; 2016. p. 234–46.
26. Gennery A. Recent advances in understanding RAG deficiencies. Vol. 8, F1000Research. F1000 Research Ltd; 2019.
27. Ghadimi S, Jamee M, Abolhassani H, Parvaneh N, Rezaei N, Delavari S, et al. Demographic, clinical, immunological, and molecular features of iranian national cohort of patients with defect in DCLRE1C gene. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2023 Dec 1;19(1).
28. Moshous D, Callebaut I, Gina De Chasseval R, Corneo B, Cavazzana-Calvo M, Oise F, et al. Artemis, a Novel DNA Double-Strand Break Repair/V(D)J Recombination Protein, Is Mutated in Human Severe Combined Immune Deficiency. Vol. 105, Cell. 2001.
29. Li L, Moshous D, Zhou Y, Wang J, Xie G, Salido E, et al. A founder mutation in Artemis, an SNM1-like protein, causes SCID in Athabaskan-speaking Native Americans. The journal of immunology [Internet]. 2002;168(12):6323–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.168.12.6323>
30. Schuetz C, Neven B, Dvorak CC, Leroy S, Ege MJ, Pannicke U, et al. SCID patients with ARTEMIS vs RAG deficiencies following HCT: increased risk of late toxicity in ARTEMIS-deficient SCID. 2014; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/123/2/281/1738064/281.pdf>
31. Volk T, Pannicke U, Reisli I, Bulashevskaya A, Ritter J, Björkman A, et al. DCLRE1C (ARTEMIS) mutations causing phenotypes ranging from atypical severe combined immunodeficiency to mere antibody deficiency. Hum Mol Genet. 2015 Dec 20;24(25):7361–72.
32. Watanabe G, Lieber MR, Williams DR. Structural analysis of the basal state of the Artemis:DNA-PKcs complex. Nucleic Acids Res. 2022 Jul 22;50(13):7697–720.

33. Altmann T, Gennery AR. DNA ligase IV syndrome; a review. Vol. 11, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd.; 2016. p. 1–7.
34. Buck D, Malivert L, De Chasseval R, Barraud A, Fondanèche MC, Sanal O, et al. Cernunnos, a novel nonhomologous end-joining factor, is mutated in human immunodeficiency with microcephaly. *Cell*. 2006 Jan 27;124(2):287–99.
35. Ouederni M, Vincent QB, Frange P, Touzot F, Scerra S, Bejaoui M, et al. Major histocompatibility complex class II expression deficiency caused by a RFXANK founder mutation: a survey of 35 patients. *Blood* [Internet]. 2011;118:5108–18. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/118/19/5108/1344512/zh804511005108.pdf>
36. Hanna S, Etzioni A. MHC class I and II deficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(2):269–75.
37. Clarridge K, Leitenberg D, Loechelt B, Picard C, Keller M. Major Histocompatibility Complex Class II Deficiency due to a Novel Mutation in RFXANK in a Child of Mexican Descent. Vol. 36, *Journal of Clinical Immunology*. Springer New York LLC; 2016. p. 4–5.
38. Sharifinejad N, Jamee M, Zaki-Dizaji M, Lo B, Shaghaghi M, Mohammadi H, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in 49 Patients With ZAP-70 Deficiency: A Systematic Review. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
39. Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, Villa A, Roncarolo MG. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. Vol. 113, *Blood*. American Society of Hematology; 2009. p. 6288–95.
40. Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M, Mella P, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): Hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood*. 2004 Dec 15;104(13):4010–9.
41. Keszei M, Record J, Kritikou JS, Wurzer H, Geyer C, Thiemann M, et al. Constitutive activation of WASp in X-linked neutropenia renders neutrophils hyperactive. *Journal of Clinical Investigation*. 2018 Aug 31;128(9):4115–31.
42. Ambrose M, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. 2013; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/121/20/4036/530983/4036.pdf>
43. Ueno S, Sudo T, Hirasawa A. ATM: Functions of ATM Kinase and Its Relevance to Hereditary Tumors. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
44. Kuo CY, Signer R, Saitta SC. Immune and Genetic Features of the Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome). Vol. 18, *Current Allergy and Asthma Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
45. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: Current perspective. Vol. 8, *Application of Clinical Genetics*. Dove Medical Press Ltd.; 2015. p. 123–32.
46. Bansbach CE, Bétous R, Lovejoy CA, Glick GG, Cortez D. The annealing helicase SMARCA1 maintains genome integrity at stalled replication forks. *Genes Dev*. 2009 Oct 15;23(20):2405–14.
47. Zieg J, Bezdička M, Němčíková M, Balašáková M, Suková M, Štěrbová K, et al. Schimke immunoosseous dysplasia: an ultra-rare disease. a 20-year case series from the tertiary hospital in the Czech Republic. *Ital J Pediatr*. 2023 Dec 1;49(1).
48. Martin AN, Li Y. RNase MRP RNA and human genetic diseases. *Cell Res*. 2007 Mar;17(3):219–26.
49. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, “cold”, staphylococcal abscesses. *Lancet* [Internet]. 1966;1(7445):1013–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)90119-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(66)90119-x)

50. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome, 2021 update. Vol. 70, *Allergology International*. Japanese Society of Allergology; 2021. p. 407–14.
51. Tsilifis C, Freeman AF, Gennery AR. STAT3 Hyper-IgE Syndrome—an Update and Unanswered Questions. Vol. 41, *Journal of Clinical Immunology*. Springer; 2021. p. 864–80.
52. Watkins D, Rosenblatt DS. Immunodeficiency and inborn disorders of vitamin B12 and folate metabolism. Vol. 23, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 241–6.
53. Keller MD, Petersen M, Ong P, Church J, Risma K, Burham J, et al. Hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency with coincident NEMO and EDA mutations. *Front Immunol*. 2011;2(NOV):1–8.
54. Feske S. Immunodeficiency due to defects in store-operated calcium entry. Vol. 1238, *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2011. p. 74–90.
55. Martín-Nalda A, Rivière JG, Català-Besa M, García-Prat M, Parra-Martínez A, Martínez-Gallo M, et al. Early diagnosis and treatment of purine nucleoside phosphorylase (Pnp) deficiency through trec-based newborn screening. *Int J Neonatal Screen*. 2021 Dec 1;7(4).
56. Dalal I, Grunebaum E, Cohen A, Roifman CM. Two novel mutations in a purine nucleoside phosphorylase (PNP)-deficient patient. *Clin Genet*. 2001;59(6):430–7.
57. Suri D, Rawat A, Singh S. X-linked Agammaglobulinemia. Vol. 83, *Indian Journal of Pediatrics*. Springer India; 2016. p. 331–7.
58. McDonald C, Xanthopoulos C, Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. Vol. 164, *Immunology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 722–36.
59. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. Vol. 63, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2022. p. 22–35.
60. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common variable immunodeficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14–34.
61. Salzer U, Grimbacher B. TACI deficiency — a complex system out of balance. Vol. 71, *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Ltd; 2021. p. 81–8.
62. Lucas CL, Chandra A, Nejentsev S, Condcliffe AM, Okkenhaug K. PI3K δ and primary immunodeficiencies. Vol. 16, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 702–14.
63. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. Vol. 198, *Clinical Immunology*. Academic Press Inc.; 2019. p. 19–30.
64. Jhamnani RD, Nunes-Santos CJ, Bergerson J, Rosenzweig SD. Class-Switch Recombination (CSR)/Hyper-IgM (HIGM) Syndromes and Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Defects. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
65. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. Vol. 85, *Scandinavian Journal of Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 3–12.
66. Justiz-Vaillant AA, Hoyte T, Davis N, Deonarinesingh C, De Silva A, Dhanpaul D, et al. A Systematic Review of the Clinical Diagnosis of Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. Vol. 10, *Children*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
67. Flinn AM, Gennery AR. Primary immune regulatory disorders: Undiagnosed needles in the haystack? Vol. 17, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central Ltd; 2022.

68. Kolukısa B, Barış S. Primary immune regulatory disorders and targeted therapies. Vol. 38, Turkish Journal of Hematology. Turkish Society of Hematology; 2021. p. 1–14.
69. Griffin G, Sheno S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. Vol. 34, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2020.
70. Spessott WA, Sanmillan ML, McCormick ME, Patel N, Villanueva J, Zhang K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by dominant-negative mutations in STXBP2 that inhibit SNARE-mediated membrane fusion. 2015; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/125/10/1566/1383295/1566.pdf>
71. Talbert ML, Malicdan MC V., Introne WJ. Chediak-Higashi syndrome. Vol. 30, Current Opinion in Hematology. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. 144–51.
72. Ferré EMN, Schmitt MM, Lionakis MS. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. Vol. 9, Frontiers in Pediatrics. Frontiers Media S.A.; 2021.
73. Teachey D, Bride K. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: More than a FAScinating disease. Vol. 6, F1000Research. Faculty of 1000 Ltd; 2017.
74. Zhu L, Shi T, Zhong C, Wang Y, Chang M, Liu X. IL-10 and IL-10 Receptor Mutations in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology Res. 2017;10(2):65–9.
75. Tralongo P, Bakacs A, Larocca LM. EBV-Related Lymphoproliferative Diseases: A Review in Light of New Classifications. Vol. 16, Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. Universita Cattolica del Sacro Cuore; 2024.
76. Lanini LLS, Prader S, Siler U, Reichenbach J. Modern management of phagocyte defects. Vol. 28, Pediatric Allergy and Immunology. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 124–34.
77. Donadieu J, Bellanné-Chantelot C. Genetics of severe congenital neutropenia as a gateway to personalized therapy. Hematology [Internet]. 2022 Dec 9;2022(1):658–65. Available from: <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000392>
78. Tidwell T, Wechsler J, Nayak RC, Trump L, Salipante SJ, Cheng JC, et al. Neutropenia-associated ELANE mutations disrupting translation initiation produce novel neutrophil elastase isoforms Key Points. 2014; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/123/4/562/1378581/562.pdf>
79. Kambli PM, Bargir UA, Yadav RM, Gupta MR, Dalvi AD, Hule G, et al. Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort of Patients With Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 and 3: A Multicentric Study From India. Front Immunol. 2020 Dec 16;11.
80. Roos D, van Leeuwen K, Madkaikar M, Kambli PM, Gupta M, Mathews V, et al. Hematologically important mutations: Leukocyte adhesion deficiency (second update). Blood Cells Mol Dis. 2023 Mar 1;99.
81. Song EK, Jaishankar GB, Saleh H, Jithpratuck W, Sahni R, Krishnaswamy G. Chronic granulomatous disease: A review of the infectious and inflammatory complications. Vol. 9, Clinical and Molecular Allergy. 2011.
82. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. Vol. 61, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Springer; 2021. p. 101–13.
83. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. Vol. 26, Seminars in Immunology. Academic Press; 2014. p. 454–70.
84. Mahdavian SA, Mansouri D, Jamee M, Zaki-Dizaji M, Karim &, Aghdam R, et al. Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD): Clinical and Genetic Features of 32 Iranian Patients. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00813-7>
85. Patel T, Morrison LK, Rady P, Tying S. Epidermodysplasia verruciformis and susceptibility to HPV. Vol. 29, Disease Markers. Hindawi Limited; 2010. p. 199–206.

86. Heusinkveld LE, Majumdar S, Gao JL, McDermott DH, Murphy PM. WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure. Vol. 39, *Journal of Clinical Immunology*. Springer New York LLC; 2019. p. 532–56.
87. Mogensen TH. Genetic susceptibility to viral disease in humans. Vol. 28, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2022. p. 1411–6.
88. Chapgier A, Kong XF, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Averbuch D, Feinberg J, et al. A partial form of recessive STAT1 deficiency in humans. *Journal of Clinical Investigation*. 2009 Jun 1;119(6):1502–14.
89. Gnann JW, Whitley RJ. Herpes Simplex Encephalitis: an Update. Vol. 19, *Current Infectious Disease Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
90. Smeekens SP, van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Genetic susceptibility to *Candida* infections. Vol. 5, *EMBO Molecular Medicine*. 2013. p. 805–13.
91. Shamriz O, Tal Y, Talmon A, Nahum A. Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Early Life: Insights Into Immune Mechanisms and Novel Targeted Therapies. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
92. Carey B, Lambourne J, Porter S, Hodgson T. Chronic mucocutaneous candidiasis due to gain-of-function mutation in STAT1. Vol. 25, *Oral Diseases*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 684–92.
93. Duan T, Du Y, Xing C, Wang HY, Wang RF. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
94. Jéru I. Update on the Genetics of Autoinflammatory Disorders. Vol. 19, *Current Allergy and Asthma Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
95. Zhang J, Lee PY, Aksentijevich I, Zhou Q. How to Build a Fire: The Genetics of Autoinflammatory Diseases. *Annual Review of Genetics* Downloaded from www.annualreviews.org Guest (guest [Internet]. 2023; Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-030123->
96. Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, Vaglio A, Percesepe A. Monogenic autoinflammatory diseases with mendelian inheritance: Genes, mutations, and genotype/phenotype correlations. Vol. 8, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Research Foundation; 2017.
97. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, et al. An Update on Familial Mediterranean Fever. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
98. Booshehri LM, Hoffman HM. CAPS and NLRP3. Vol. 39, *Journal of Clinical Immunology*. Springer New York LLC; 2019. p. 277–86.
99. Kul Cinar O, Putland A, Wynne K, Eleftheriou D, Brogan PA. Hereditary Systemic Autoinflammatory Diseases: Therapeutic Stratification. *Front Pediatr*. 2022 Apr 28;10.
100. Mejbri M, Renella R, Candotti F, Jaques C, Holzinger D, Hofer M, et al. PSTPIP1-Associated Myeloid-Related Proteinemia Inflammatory (PAMI) Syndrome: A Systematic Review. Vol. 14, *Genes*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
101. Ashton JJ, Seaby EG, Beattie RM, Ennis S. NOD2 in Crohn's Disease—Unfinished Business. Vol. 17, *Journal of Crohn's and Colitis*. Oxford University Press; 2023. p. 450–8.
102. Schröder-Braunstein J, Kirschfink M. Complement deficiencies and dysregulation: Pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management. Vol. 114, *Molecular Immunology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 299–311.

103. Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol*. 2020 May 1;40(4):576–91.
104. Park M. Overview of inherited bone marrow failure syndromes. Vol. 57, *Blood Research*. Korean Society of Hematology; 2022. p. 49–54.
105. Deng J, McReynolds LJ. Inherited bone marrow failure syndromes: a review of current practices and potential future research directions. Vol. 35, *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. 75–83.
106. Leal-Anaya P, Kimball TN, Yanez-Felix AL, Fiesco-Roa M, García-de Teresa B, Monsiváis A, et al. Inherited bone marrow failure syndromes: phenotype as a tool for early diagnostic suspicion at a major reference center in Mexico. *Front Genet*. 2023;14.
107. Glousker G, Touzot F, Revy P, Tzfati Y, Savage SA. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder. Vol. 170, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 457–71.
108. Singh A, Jindal AK, Joshi V, Anjani G, Rawat A. An updated review on phenocopies of primary immunodeficiency diseases. Vol. 7, *Genes and Diseases*. Chongqing University; 2020. p. 12–25.
109. Aluri J, Cooper MA. Somatic mosaicism in inborn errors of immunity: Current knowledge, challenges, and future perspectives. Vol. 67, *Seminars in Immunology*. Academic Press; 2023.
110. Ku CL, Chi CY, von Bernuth H, Doffinger R. Autoantibodies against cytokines: phenocopies of primary immunodeficiencies? Vol. 139, *Human Genetics*. Springer; 2020. p. 783–94.
111. Ehrlich M, Jackson K, Weemaes C. Immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies syndrome (ICF). Vol. 1, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006.
112. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(6).
113. Burns SO, Zenner HL, Plagnol V, Curtis J, Mok K, Eisenhut M, et al. LRBA gene deletion in a patient presenting with autoimmunity without hypogammaglobulinemia. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(6):1428–32.
114. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4–insufficient subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Dec 1;142(6):1932–46.
115. Xiao F, Lu Y, Wu B, Liu B, Li G, Zhang P, et al. High-Frequency Exon Deletion of DNA Cross-Link Repair 1C Accounting for Severe Combined Immunodeficiency May Be Missed by Whole-Exome Sequencing. *Front Genet*. 2021 Aug 4;12.
116. Cifaldi C, Brigida I, Barzaghi F, Zoccolillo M, Ferradini V, Petricone D, et al. Targeted NGS platforms for genetic screening and gene discovery in primary immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2019;10(APR).
117. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, Al-Tassan N, Al-Ghonaïm A, Al-Saud B, et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2016;137(6):1780–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1310>

118. Gallo V, Dotta L, Giardino G, Cirillo E, Lougaris V, D'Assante R, et al. Diagnostics of primary immunodeficiencies through next-generation sequencing. *Front Immunol*. 2016 Nov 7;7(NOV).
119. Erman B, Aba U, Ipsir C, Pehlivan D, Aytekin C, Cildir G, et al. Genetic Evaluation of the Patients with Clinically Diagnosed Inborn Errors of Immunity by Whole Exome Sequencing: Results from a Specialized Research Center for Immunodeficiency in Türkiye. *J Clin Immunol*. 2024 Oct 1;44(7).
120. Maffucci P, Fillion CA, Boisson B, Itan Y, Shang L, Casanova JL, et al. Genetic diagnosis using whole exome sequencing in common variable immunodeficiency. *Front Immunol*. 2016 Jun 13;7(JUN).
121. Butte MJ, Haines C, Bonilla FA, Puck J. IL-7 receptor deficient SCID with a unique intronic mutation and post-transplant autoimmunity due to chronic GVHD. *Clin Immunol* [Internet]. 2007;125(2):159–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2007.06.007>
122. Hsu AP, Johnson KD, Falcone EL, Sanalkumar R, Sanchez L, Hickstein DD, et al. GATA2 haploinsufficiency caused by mutations in a conserved intronic element leads to MonoMAC syndrome. *Blood* [Internet]. 2013;121(19):3830–7, S1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-08-452763>
123. Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, Rae W, Greene D, Staples E, et al. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature*. 2020 Jul 2;583(7814):90–5.
124. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015 May 8;17(5):405–24.
125. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Cheng PJ, Jaing TH, Lin SJ, et al. The effects of prenatal genetic analysis on fetuses born to carrier mothers with primary immunodeficiency diseases. *Ann Med*. 2016 Jan 8;48(1–2):103–10.
126. Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. Vol. 138, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2016. p. 957–69.
127. Quinn J, Modell V, Orange JS, Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2022 Dec 1;18(1).
128. Kamile Aydan İkinçioğulları D. Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Primer İmmün Yetmezlik Tanısında Genetik Yöntemlerin Yeri Ve Önemi Doğan Kaymaz Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. 2022.
129. Mellouli F, Mustapha I Ben, Khaled M Ben, Besbes H, Ouederni M, Mekki N, et al. Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988–2012). *J Clin Immunol*. 2015 Nov 1;35(8):745–53.
130. Al-Herz W, Chou J, Delmonte OM, Massaad MJ, Bainter W, Castagnoli R, et al. Comprehensive genetic results for primary immunodeficiency disorders in a highly consanguineous population. *Front Immunol*. 2019;10(JAN).
131. Mahlaoui N, Picard C, Bach P, Costes L, Courteille V, Ranohavimparany A, et al. Genetic diagnosis of primary immunodeficiencies: A survey of the French national registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Apr 1;143(4):1646-1649.e10.

132. Platt CD, Zaman F, Bainter W, Stafstrom K, Almutairi A, Reigle M, et al. Efficacy and economics of targeted panel versus whole-exome sequencing in 878 patients with suspected primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021;147(2):723–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.022>
133. Abolhassani H, Hammarström L, Hammarström H, Cunningham-Rundles C. Review Series UNDERSTANDING AND TREATING PRIMARY IMMUNODEFICIENCY Current genetic landscape in common variable immune deficiency [Internet]. 2020. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/135/9/656/1717446/bloodbld2019000929c.pdf>
134. Gemayel KT, Litman GW, Sriaroon P. Autosomal recessive agammaglobulinemia associated with an IGLL1 gene missense mutation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016 Oct 1;117(4):439–41.
135. Avila M, Dymont DA, Sagen J V., St-Onge J, Moog U, Chung BHY, et al. Clinical reappraisal of SHORT syndrome with PIK3R1 mutations: Toward recommendation for molecular testing and management. *Clin Genet*. 2016 Apr 1;89(4):501–6.
136. Korkmaz, S. B. (2022). Ağır kombine immün yetmezlikli hastaların retrospektif olarak incelenmesi. (Yayınlanmamış tıpta uzmanlık tezi) Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya.
137. Firtina S, Yin Ng Y, Hatirnaz Ng O, Kiykim A, Aydinler E, Nepesov S, et al. Mutational landscape of severe combined immunodeficiency patients from Turkey. *Int J Immunogenet*. 2020 Dec 1;47(6):529–38.
138. İkinciogullari A, Cagdas D, Dogu F, Tugrul T, Karasu G, Haskologlu S, et al. Clinical Features and HSCT Outcome for SCID in Turkey. *J Clin Immunol*. 2019 Apr 1;39(3):316–23.
139. Jauch AJ, Bignucolo O, Seki S, Ghraichy M, Delmonte OM, von Niederhäusern V, et al. Autoimmunity and immunodeficiency associated with monoallelic LIG4 mutations via haploinsufficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023 Aug 1;152(2):500–16.
140. Castro AC e., Maia R, Batalha S, Freixo JP, Martins C, Neves C, et al. Case Report: Wide Spectrum of Manifestations of Ligase IV Deficiency: Report of 3 Cases. *Front Immunol*. 2022 May 3;13.
141. Doshi A, Ryu J, Thornburg CD, Hershey D, Cherry R, Milligan K, et al. Ataxia telangiectasia presenting as hyper IgM syndrome without neurologic signs. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016 Sep 1;117(3):221–6.
142. Frede N, Rojas-Restrepo J, Caballero Garcia de Oteyza A, Buchta M, Hübscher K, Gámez-Díaz L, et al. Genetic Analysis of a Cohort of 275 Patients with Hyper-IgE Syndromes and/or Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *J Clin Immunol*. 2021 Nov 1;41(8):1804–38.
143. Dorjbal B, Stinson JR, Ma CA, Weinreich MA, Miraghazadeh B, Hartberger JM, et al. Hypomorphic caspase activation and recruitment domain 11 (CARD11) mutations associated with diverse immunologic phenotypes with or without atopic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Apr 1;143(4):1482–95.
144. Elsink K, Huibers MMH, Hollink IHIM, Simons A, Zonneveld-Huijssoon E, van der Veken LT, et al. Implementation of Early Next-Generation Sequencing for Inborn Errors of Immunity: A Prospective Observational Cohort Study of Diagnostic Yield and Clinical Implications in Dutch Genome Diagnostic Centers. *Front Immunol*. 2021 Dec 21;12.
145. Sic H, Speletas M, Cornacchione V, Seidl M, Beibel M, Linghu B, et al. An Activating Janus kinase-3 mutation is associated with cytotoxic T lymphocyte antigen-4-dependent Immune dysregulation syndrome. *Front Immunol*. 2017 Dec 15;8(DEC).

146. Russell MA, Pigors M, Houssen ME, Manson A, Kelsell D, Longhurst H, et al. A novel de novo activating mutation in STAT3 identified in a patient with common variable immunodeficiency (CVID). *Clinical Immunology*. 2018 Feb 1;187:132–6.
147. Zamani R, Zoghi S, Shahkarami S, Seyedpour S, Jimenez Heredia R, Boztug K, et al. Novel CARMIL2 (RLTPR) mutation presenting with hyper-IgE and eosinophilia: A case report. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets [Internet]*. 2024;24(5):596–605. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/0118715303263327230922043929>
148. Alazami AM, Al-Helale M, Alhissi S, Al-Saud B, Alajlan H, Monies D, et al. Novel CARMIL2 mutations in patients with variable clinical dermatitis, infections, and combined immunodeficiency. *Front Immunol*. 2018 Feb 9;9(FEB).
149. Matas Pérez E, Valdivieso Shephard JL, Bravo García-Morato M, Robles Marhuenda Á, Martínez-Ojinaga Nodal E, Prieto Bozano G, et al. Variants in CASP10, a diagnostic challenge: Single center experience and review of the literature. *Clinical Immunology [Internet]*. 2021;230:108812. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661621001492>
150. Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. Vol. 27, *Pediatric Allergy and Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 242–53.
151. Köker MY, Sanal Ö, De Boer M, Tezcan I, Metin A, Ersoy F, et al. Mutations of chronic granulomatous disease in Turkish families. *Eur J Clin Invest*. 2007 Jul;37(7):589–95.
152. Rawat A, Vignesh P, Sudhakar M, Sharma M, Suri D, Jindal A, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Profile of Chronic Granulomatous Disease: A Multi-Centric Study of 236 Patients From India. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12.
153. Roos D, de Boer M, Köker MY, Dekker J, Singh-Gupta V, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease caused by mutations other than the common GT deletion in NCF1, the gene encoding the p47phox component of the phagocyte NADPH oxidase. *Hum Mutat [Internet]*. 2006;27(12):1218–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20413>
154. Noack D, Rae J, Cross AR, Ellis BA, Newburger PE, Curnutte JT, et al. Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by defects in NCF-1, the gene encoding the phagocyte p47-phox: mutations not arising in the NCF-1 pseudogenes. 2001.
155. Yılmaz Karapınar D, Patiroğlu T, Metin A, Çalışkan Ü, Celkan T, Yılmaz B, et al. Homozygous c.130–131 ins A (pW44X) mutation in the HAX1 gene as the most common cause of congenital neutropenia in Turkey: Report from the Turkish Severe Congenital Neutropenia Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(10).
156. Homan CC, Venugopal P, Arts P, Shahrin NH, Feurstein S, Rawlings L, et al. GATA2 deficiency syndrome: A decade of discovery. *Hum Mutat*. 2021 Nov 1;42(11):1399–421.
157. Geier CB, Ellison M, Cruz R, Pawar S, Leiss-Piller A, Zmajkovicova K, et al. Disease Progression of WHIM Syndrome in an International Cohort of 66 Pediatric and Adult Patients. *J Clin Immunol*. 2022 Nov 1;42(8):1748–65.
158. Macías-Robles AP, Tlacuilo-Parra A, Asencio-Gallegos AE, de la Herrán-Arita BK, Lugo-Reyes SO. [Early detection of WHIM syndrome. A case report]. *Rev Alerg Mex [Internet]*. 2023;70(1):47–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v70i1.1211>
159. Erden G, Bal C, Güngör Torun O, Uğuz N, Yıldırım kaya MM. Evaluating the Frequency of MEFV Gene in a Group of Patients with a Pre-diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology [Internet]*. 2008;65(1):1–5. Available from: <https://dx.doi.org/>

160. Kutukculer N, Topyildiz E, Berdeli A, Guven Bilgin B, Aykut A, Durmaz A, et al. Four diseases, PLAID, APLAID, FCAS3 and CVID and one gene (PHOSPHOLIPASE C, GAMMA-2; PLCG2): Striking clinical phenotypic overlap and difference. *Clin Case Rep* [Internet]. 2021;9(4):2023–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.3934>
161. Chou SR, Bailey AC, Baysac K, Oler AJ, Milner JD, Ombrello MJ. Splice site and de novo mutations can cause mixed dominant negative/gain of function PLCG2-associated immune dysregulation with cold urticaria (CU-PLAID). *medRxiv* [Internet]. 2024; Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2024.03.16.24304180>
162. Feitz WJC, van de Kar NCAJ, Orth-Höller D, van den Heuvel LPJW, Licht C. The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. Vol. 30, *Medizinische Genetik*. Springer Verlag; 2018. p. 400–9.
163. Qin Y, Ma J, Vinuesa CG. Monogenic lupus: insights into disease pathogenesis and therapeutic opportunities. Vol. 36, *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024. p. 191–200.
164. Woehrl B, Brouwer MC, Murr C, Heckenberg SGB, Baas F, Pfister HW, et al. Complement component 5 contributes to poor disease outcome in humans and mice with pneumococcal meningitis. *Journal of Clinical Investigation*. 2011 Oct 3;121(10):3943–53.
165. Turley AJ, Gathmann B, Bangs C, Bradbury M, Seneviratne S, Gonzalez-Granado LI, et al. Spectrum and Management of Complement Immunodeficiencies (Excluding Hereditary Angioedema) Across Europe. *J Clin Immunol*. 2015 Mar 7;35(2):199–205.
166. Milardi G, Di Lorenzo B, Gerosa J, Barzaghi F, Di Matteo G, Omrani M, et al. Follicular helper T cell signature of replicative exhaustion, apoptosis, and senescence in common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol*. 2022 Jul 1;52(7):1171–89.
167. Giacaman A, Bauzá Alonso A, Salinas Sanz JA, Dapena Díaz JL, Ramos Asensio R, Ferrés Ramis L, et al. Cutaneous involvement in an 8-year-old boy with Ras-associated autoimmune leucoproliferative disorder (RALD). *Clin Exp Dermatol*. 2018 Dec 1;43(8):913–6.
168. Calvo KR, Price S, Braylan RC, Oliveira JB, Lenardo M, Fleisher TA, et al. Blood Spotlight JMML and RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder): common genetic etiology yet clinically distinct entities. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/125/18/2753/1384109/2753.pdf>
169. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, Al-Tassan N, Al-Ghonaïm A, Al-Saud B, et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016;137(6):1780–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1310>
170. Nijman IJ, van Montfrans JM, Hoogstraat M, Boes ML, van de Corput L, Renner ED, et al. Targeted next-generation sequencing: a novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014;133(2):529–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.032>
171. Sogkas G, Dubrowinskaja N, Schütz K, Steinbrück L, Götting J, Schwerk N, et al. Diagnostic yield and therapeutic consequences of targeted next-generation sequencing in sporadic primary immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2022;183(3):337–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000519199>
172. Woon ST, Ameratunga R. Comprehensive genetic testing for primary immunodeficiency disorders in a tertiary hospital: 10-year experience in Auckland, New Zealand. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2016 Dec 7;12(1).

173. Rae W, Ward D, Mattocks C, Pengelly RJ, Eren E, Patel S V., et al. Clinical efficacy of a next-generation sequencing gene panel for primary immunodeficiency diagnostics. *Clin Genet*. 2018 Mar 1;93(3):647–55.
174. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, Chinn IK, Coban Akdemir ZH, et al. Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017;139(1):232–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.042>
175. Rudilla F, Franco-Jarava C, Martínez-Gallo M, Garcia-Prat M, Martín-Nalda A, Rivière J, et al. Expanding the clinical and genetic spectra of primary immunodeficiency-related disorders with clinical exome sequencing: Expected and unexpected findings. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10:2325. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02325>
176. Simon AJ, Golan AC, Lev A, Stauber T, Barel O, Somekh I, et al. Whole exome sequencing (WES) approach for diagnosing primary immunodeficiencies (PIDs) in a highly consanguineous community. *Clinical Immunology*. 2020 May 1;214.
177. Erman B, Aba U, Ipsir C, Pehlivan D, Aytekin C, Cildir G, et al. Genetic Evaluation of the Patients with Clinically Diagnosed Inborn Errors of Immunity by Whole Exome Sequencing: Results from a Specialized Research Center for Immunodeficiency in Türkiye. *J Clin Immunol*. 2024 Oct 1;44(7).
178. Vorsteveld EE, Hoischen A, van der Made CI. Next-generation sequencing in the field of primary immunodeficiencies: Current yield, challenges, and future perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021;61(2):212–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08838-5>
179. Miyazawa H, Wada T. Reversion Mosaicism in Primary Immunodeficiency Diseases. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
180. Mørup SB, Nazaryan-Petersen L, Gabrielaite M, Reekie J, Marquart H V, Hartling HJ, et al. Added value of reanalysis of whole exome- and whole genome sequencing data from patients suspected of Primary Immune Deficiency using an extended gene panel and structural variation calling. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:906328. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.906328>
181. Dai P, Honda A, Ewans L, McGaughan J, Burnett L, Law M, et al. Recommendations for next generation sequencing data reanalysis of unsolved cases with suspected Mendelian disorders: A systematic review and meta-analysis. Vol. 24, *Genetics in Medicine*. Elsevier B.V.; 2022. p. 1618–29.
182. van Slobbe M, van Haeringen A, Vissers LELM, Bijlsma EK, Rutten JW, Suerink M, et al. Reanalysis of whole-exome sequencing (WES) data of children with neurodevelopmental disorders in a standard patient care context. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2024;183(1):345–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-023-05279-4>

BURAK AŞÇIOĞLU

Dr. Burak AŞÇIOĞLU-Primer İmmün Yetmezlik Hastalarının Hedeflenmiş Yeni Nesil Dizi Analizi Sonuçlarının Retrospektif O...

- UZMANLIK TEZLERİ
- UZMANLIK ÖĞRENCİLERİ
- Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği

trn:oid::1:3087516714

Gönderi Tarihi

21 Kas 2024 09:25 GMT+3

İndirme Tarihi

21 Kas 2024 09:28 GMT+3

Dosya Adı

Dr._Burak_A_IO_LU_-TEZ.docx

Dosya Boyutu

1.4 MB

148 Sayfa

40.791 Sözcük

270.844 Karakter

7% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Rapordan Filtrelenen

► Alıntılanan Metin

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 6% İnternet kaynakları
- 2% Yayınlar
- 1% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 1 Bütünlük Bayrağı



Değiştirilen Karakterler

97 sayfada 557 şüpheli karakter

Harfler başka bir alfabeden benzer karakterlerle değiştirilir.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 6%  İnternet kaynakları
- 2%  Yayınlar
- 1%  Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Ön Sıradaki Kaynaklar

Gönderi içinde en yüksek eşleşme sayısına sahip kaynaklar. Çakışan kaynaklar görüntülenmeyecektir.

1	İnternet	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080	3%
2	İnternet	acikbilim.yok.gov.tr	1%
3	İnternet	www.ncbi.nlm.nih.gov	0%
4	Yayın	Kocabey, Mehmet. "Mefv Geninde "Mutasyon Saptanamayan Veya Tek Mutasyon ...	0%
5	İnternet	acikerisim.erbakan.edu.tr	0%
6	Öğrenci makaleleri	Istanbul University	0%
7	İnternet	medicaljournal.gazi.edu.tr	0%
8	Yayın	Maria Martin, Carmen Llorens-Cebria, Juan León-Román, Janire Perurena-Prieto e...	0%
9	İnternet	dspace.ankara.edu.tr	0%
10	Yayın	Ori Eyal, Yael Shinar, Mordechai Pras, Elon Pras. "Familial Mediterranean fever: P...	0%
11	İnternet	mhlw-grants.niph.go.jp	0%

12	Öğrenci makaleleri	Saglik Bilimleri Universitesi	0%
13	İnternet	microland.com.br	0%
14	Öğrenci makaleleri	TechKnowledge Turkey	0%
15	İnternet	openaccess.ogu.edu.tr:8080	0%
16	İnternet	9lib.net	0%
17	Öğrenci makaleleri	Konya Necmettin Erbakan University	0%
18	İnternet	acikerisim.karabuk.edu.tr:8080	0%
19	İnternet	www.research.ed.ac.uk	0%
20	Yayın	Çipe, Funda. "Süt çocuğunun geçici Hipogamaglobulinemisi parsiyel IgA eksikliği ...	0%
21	Yayın	Ayar, Berna. "Yaygın Degisken Immun Yetmezlik ve Mide Kanseri Arasindaki Mole...	0%
22	İnternet	marine.rutgers.edu	0%
23	İnternet	yonetim.citius.technology	0%
24	İnternet	abakus.inonu.edu.tr	0%
25	İnternet	turkpediatri.org.tr	0%

26	Yayın	TURANLI, Eda Tahir, EVEREST, Elif, BALAMİR, Ayşe, AYDIN, Aslı Kireçtepe and KASA...	0%
27	İnternet	acikerisim.sakarya.edu.tr	0%
28	İnternet	dspace.trakya.edu.tr:8080	0%
29	Yayın	Tevetoglu, cigdem Ayzer. "IgE yuksekligi Ve/Veya otoimmunitite Ile Seyreden imm...	0%
30	İnternet	www.selcukmedj.org	0%
31	Yayın	Bayram, Özlem. "1997-2017 Yılları Arasında Aütf Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim D...	0%
32	Yayın	Keleş, Zülal. "Kalıtsal Retinal Distrofilerde Genetik Etiyolojinin tüm Ekzom Dizilem...	0%
33	Öğrenci makaleleri	Marmara University	0%
34	Yayın	Samaneh Delavari, Yating Wang, Tannaz Moeini shad, Salar Pashangzadeh, Farza...	0%
35	İnternet	hdl.handle.net	0%
36	İnternet	www.frontiersin.org	0%
37	İnternet	cms.adlitipbulteni.com	0%
38	İnternet	dogruhaber.com.tr	0%
39	İnternet	www.academicoo.com	0%

40	İnternet	www.karasudh.gov.tr	0%
41	Yayın	Topsakal, Nuri. "Kurek Sporunda Ekip Performansına Bireysel Katkinin Arastirilm...	0%
42	Yayın	Yesim Yilmaz Demirdag, Sudhir Gupta. "Chapter 17 Malignancies in Inborn Errors ...	0%
43	İnternet	egeduyuru.ege.edu.tr	0%
44	İnternet	www.books.akademisyen.net	0%
45	İnternet	www.semanticscholar.org	0%
46	Yayın	Lijuan Qiu, Xiaoli He, Chunfu Zheng, Li Li. "Chapter 24 Identifying a Gene Deficien...	0%
47	Yayın	Sara Barmettler, Svetlana O. Sharapova, Tomas Milota, Philipp A. Greif, Thomas ...	0%
48	Yayın	X. Vanhoye, P. Mouty, S. Mouty, N. Barges, N. Couprie, E. Fayolle, V. Géromel, M. ...	0%
49	Yayın	Yildirim, Erkam. "Yüksek Derece Hidronefrozu (SFU-4) Böbreklerde, Cerrahi Girişi...	0%
50	Yayın	Yorukoglu, Elcin. "Senil Osteoporozlu kadınlarda Farmasotik bakım ihtiyaclarinin ...	0%
51	İnternet	fb.riss.kr	0%
52	İnternet	tur.bioconus.com	0%
53	İnternet	www.mdpi.com	0%

54	İnternet	www.noropsikiyatriarsivi.com	0%
55	İnternet	www.utsakcongress.com	0%
56	Yayın	Özdemir, Gökhan. "Coombs Pozitif Olguların Epidemiyolojik Verilerinin Retrospek...	0%
57	Yayın	"2019 CIS Annual Meeting: Immune Deficiency & Dysregulation North American C...	0%
58	Yayın	Aslan, Pinar Günay. "Peutz-jeghers Sendromlu Hastalarda Saptanan Genetik Mut...	0%
59	Yayın	Ayca Aykut, Asude Durmaz, Neslihan Karaca, Nesrin Gülez et al. "Severe Combine...	0%
60	Yayın	Aziz Bousfiha, Abderrahmane Moundir, Stuart G. Tangye, Capucine Picard et al. "T...	0%
61	Yayın	Cécile Méjécase, Igor Kozak, Mariya Moosajee. "The genetic landscape of inherite...	0%
62	Yayın	Erdem, Duygu. "Retinitis Pigmentosa hastalarının Yeni Nesil Dizileme Analizi Ile g...	0%
63	Yayın	Ferhat Demir, Özlem Akgün Doğan, Yasemin Kendir Demirkol, Kübra Ermiş Tekku...	0%
64	İnternet	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080	0%
65	İnternet	arastirmax.com	0%
66	İnternet	evrimagaci.org	0%
67	İnternet	reabilitasiya.az	0%

68	İnternet	www.bilgisaglik.com	0%
69	İnternet	www.guclutipmerkezi.com	0%
70	İnternet	www.researchsquare.com	0%
71	Yayın	Stuart G. Tangye, Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, Talal Chatila et al. "Human İnbor...	0%
72	Yayın	Suzan A. AlKhater, Caroline Deswarte, Jean-Laurent Casanova, Jacinta Bustamant...	0%
73	Yayın	Carla Gaggiano, Donato Rigante, Antonio Vitale, Orso Maria Lucherini et al. "Hint...	0%
74	Yayın	Muhammed Doğukan Balçın. "Fen, mühendislik ve girişimcilik temelli etkinlikleri...	0%