

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ERKEN BAŞLANGIÇLI İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK  
HASTALIĞI VE İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK  
HASTALIĞI BENZERİ KRONİK İSHALİ OLAN  
ÇOCUKLARIN SORUMLU GENLER AÇISINDAN  
ARAŞTIRILMASI**

**Uzm. Dr. Duygu DEMİRTAŞ**

**İmmünoloji Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2022**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ERKEN BAŞLANGIÇLI İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK  
HASTALIĞI VE İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI  
BENZERİ KRONİK İSHALİ OLAN ÇOCUKLARIN SORUMLU  
GENLER AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI**

**Uzm. Dr. Duygu DEMİRTAŞ**

**İmmünoloji Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Feyzi İlhan TEZCAN**

**ANKARA  
2022**

**ONAY SAYFASI****HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Erken Başlangıçlı İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve İnflamatuvar Bağırsak  
Hastalığı Benzeri Kronik İshali Olan Çocukların Sorumlu Genler Açısından  
Araştırılması**

**Öğrenci: Duygu Demirtaş**

**Danışman: Prof. Dr. Feyzi İlhan Tezcan**

Bu tez çalışması 16.09.2022 tarihinde jürimiz tarafından "İmmünoloji Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

- Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Hasan Özen* (imza)  
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD/Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı*
- Tez Danışmanı:** *Prof. Dr. Feyzi İlhan Tezcan* (imza)  
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD/ Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı*
- Üye:** *Prof. Dr. Hülya Demir* (imza)  
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD/Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı*
- Üye:** *Prof. Dr. Deniz Nazire Çağdaş Ayvaz* (imza)  
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD/Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı*
- Üye:** *Prof. Dr. Ödül Eğritaş Gürkan* (imza)  
*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD/Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı*

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

*Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ ÖZKAN*

**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

16/09/2022

Duygu Demirtaş

“*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Feyzi İlhan TEZCAN'ın danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

**Uzm. Dr. Duygu Demirtaş**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her basamağında tecrübesini ve bilgisini benimle paylaşan, desteğini hep hissettiren, beni sürekli motive eden, öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım Prof. Dr. Feyzi İlhan Tezcan'a,

Çocuk Gastroenterolojisi yan dal uzmanlık eğitimim ile eş zamanlı olarak İmmünoloji yüksek lisansı yapma olanağını bana sağlayıp yol gösteren, beni hep destekleyen değerli hocalarım Prof. Dr. Hülya Demir, Prof. Dr. Hasan Özen, Prof. Dr. İnci Nur Saltık Temizel ve Prof. Dr. Aysel Yüce'ye,

Tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Prof. Dr. Deniz Nazire Çağdaş Ayvaz ve Doç. Dr. Saliha Esenboğa öncülüğünde tüm Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı çalışanlarına,

Yan dal eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım ve hala faydalanmaya devam ettiğim Dr. Öğr. Üyesi Hayriye Hızarcıoğlu Gülşen ve Dr. Öğr. Üyesi Ersin Gümüş'e,

Hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini yürekten hissettiğim, kızları olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim annem Ayşenur Demirtaş ve babam Erkan Demirtaş'a,

Yüksek lisansımın her aşamasında yanımda olan, bütün sorularımı nezaketle ve içtenlikle bıkmadan usanmadan yanıtlayan, arkadaşlığı dışında tezimin bilimsel içeriğine de önemli katkısı olan Uzm. Dr. Hacer Neslihan Bildik'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

## ÖZET

**Demirtaş, D. Erken Başlangıçlı İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Benzeri Kronik İshali Olan Çocukların Sorumlu Genler Açısından Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İmmünoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2022.** İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Altı yaşından önce başlayan İBH çok erken başlangıçlı İBH, on yaşından önce başlayan İBH erken başlangıçlı İBH olarak sınıflandırılır. Özellikle çok erken başlangıçlı İBH’de genetik yatkınlığın önemli olduğu bilinmektedir. Erken başlangıçlı İBH ve benzeri hastalıkların patogenezinde monogenik nedenlerin daha sık olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı, erken başlangıçlı İBH ve İBH benzeri kronik ishal patogenezinde rol alan sorumlu genleri araştırmaktır. Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi’nde erken başlangıçlı İBH veya İBH benzeri kronik ishal nedeniyle izlenmekte olan 0-18 yaş arasındaki hastalar dahil edildi. Çalışma başlamadan önce klasik Sanger dizileme çalışması ve yeni nesil dizileme ile monogenik hastalık tanısı almayan hastalara tüm ekzom dizi analizi yapıldı. Çalışmaya 47 hasta [14 kız (%29,8), 33 erkek (%70,2)] dahil edildi. Semptomların başlama yaşı ortancası 36 ay (IQR 10-72) ve İBH tanı yaşı ortancası 3,7 yıldır (IQR 1,5-7,6). Yirmi beş hastada (%53,2) Crohn hastalığı, 18 hastada (%38,3) ülseratif kolit ve dört hastada (%8,5) indeterminate kolit vardı. Dokuz hasta Ailevi Akdeniz Ateşi, iki hasta glikojen depo hastalığı tip 1b, bir hasta XIAP defekti, bir hasta kronik granüloematöz hastalık, bir hasta DOCK8 defekti, bir hasta IL10 reseptör alfa defekti, bir hasta LRBA eksikliği ve bir hasta NFKB2 eksikliği tanısı aldı. Çalışmamızda on yedi hastada (%36,2), erken başlangıçlı İBH’ye neden olabilecek monogenik neden saptandı. Otuz altı hastada (%76,6) SLC29A3 geninde varyant saptanmış olup; daha önce İBH ile ilişkili literatürde yer almamıştır. Bu varyantın İBH’li hastalarda önemli olabileceği düşünülmüştür. Çalışmada bulunan diğer varyantların İBH’ye yatkınlık yaratabileceği düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı, immün yetmezlik, tüm ekzom dizi analizi

## ABSTRACT

**Demirtas, D. Investigation of Responsible Genes Involved in the Pathogenesis of Early Onset Inflammatory Bowel Disease and Inflammatory Bowel Disease-like Chronic Diarrhea in Children. Hacettepe University Graduate School Health Sciences, Immunology Program, Master's Thesis, Ankara, 2022.** Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract. Very early onset IBD and early onset IBD are terms used to describe IBD that first presents before the age of six and before the age of ten, respectively. It is known that genetic predisposition is important especially in very early-onset IBD. Monogenic causes are thought to be more common in the pathogenesis of early onset IBD and IBD-like diseases. The aim of our study is to investigate the responsible genes involved in the pathogenesis of early-onset IBD and IBD-like chronic diarrhea. The study included patients aged 0-18 years who were being followed up in Hacettepe University Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit for early-onset IBD or IBD-like chronic diarrhea. Whole exome sequencing was established for patients who were not diagnosed with monogenic disease with classical Sanger sequencing and next generation sequencing before the study started. The study included 47 patients [14 girls (29.8%), 33 boys (70.2%)]. The median age of onset of symptoms was 36 months (IQR 10-72), and the median age at diagnosis of IBD was 3.7 years (IQR 1.5-7.6). Crohn's disease was present in 25 patients (53.2%), ulcerative colitis in 18 patients (38.3%), and indeterminate colitis in four patients (8.5%). Nine patients were diagnosed with Familial Mediterranean Fever, two with glycogen storage disease type 1b, one with XIAP defect, one with chronic granulomatous disease, one with DOCK8 defect, one with IL10 receptor alpha defect, one with LRBA deficiency and one with NFKB2 deficiency. In our study, seventeen patients (36.2%) were diagnosed with a disease that could cause early-onset IBD. A SLC29A3 gene variant, which has not been previously associated with IBD was detected in 36 patients (76.6%). This variant was thought to be important in patients with IBD. It can be thought that other variants found in the study may predispose to IBD.

**Keywords:** Early onset inflammatory bowel disease, immunodeficiency, whole exome sequencing



## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xvii
TABLolar	xviii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Epitel Bariyer Defektleri	6
2.2. Konjenital Fagosit Sayı ve Fonksiyon Defektleri	8
2.3. Konak-Mikrobiyota Etkileşimindeki Defektler	9
2.4. Antikor Eksiklikleri	10
2.5. T Hücre Defektleri	10
2.6. Düzenleyici T Hücre veya IL-10 Sinyal Defektleri	11
2.7. Sistemik Otoinflamatuvar Hastalıklar	13
2.8. Kompleman Eksiklikleri	13
2.9. Diğer Gen Defektleri	14
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	15
3.1. Bireyler	15
3.2. Yöntem	15
3.3. İstatistiksel Analizler	16
<b>4. BULGULAR</b>	17
<b>5. TARTIŞMA</b>	25
5.1. Monogenik Nedenler	25
5.2. Saptanan Diğer Varyantlar	32

<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	39
<b>7. KAYNAKLAR</b>	41
<b>8. EKLER</b>	
Ek 1. Tez Çalışmasıyla İle İlgili Etik Kurul İzni	
Ek 2. Orjinallik Ekran Çıktısı	
Ek 3. Dijital Makbuz	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ACMG</b>	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>
<b>ADAM17</b>	<i>ADAM metallopeptidase domain 17</i>
<b>AIS</b>	Aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz
<b>AKİY</b>	Ağır kombine immün yetmezlik
<b>ALPI</b>	<i>Alkaline phosphatase, intestinal</i>
<b>ASC</b>	<i>Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD</i>
<b>BTK</b>	Bruton tirozin kinaz
<b>CARD</b>	<i>Caspase recruitment domain</i>
<b>CASP8</b>	<i>Caspase 8</i>
<b>CD3G</b>	<i>CD3 gamma subunit of T-cell receptor complex</i>
<b>CD40LG</b>	CD40 ligand
<b>CMUSE</b>	<i>Cryptogenic multifocal ulcerating stenosing enteritis</i>
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>CTLA4</b>	Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4
<b>COL7A1</b>	<i>Collagen type VII alpha 1 chain</i>
<b>CYBA</b>	<i>Cytochrome b-245 alpha chain</i>
<b>CYBB</b>	<i>Cytochrome b-245 beta chain</i>
<b>DKC1</b>	<i>Dyskerin pseudouridine synthase 1</i>
<b>DOCK2</b>	<i>Dedicator of cytokinesis 2</i>
<b>DOCK8</b>	<i>Dedicator of cytokinesis 8</i>
<b>DSS</b>	Dekstran sodyum sülfat
<b>DUOX2</b>	<i>Dual oxidase 2</i>
<b>EBV</b>	Epstein-Barr virüsü

<b>EDTA</b>	Etilen diamin tetraasetik asit
<b>EMCV</b>	Ensefalomiyokardit virüsü
<b>ESPGHAN</b>	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği ( <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> )
<b>ExAC</b>	<i>Exome Aggregation Consortium</i>
<b>FCGR2A</b>	<i>Fc fragment of IgG receptor IIa</i>
<b>FERMT1</b>	<i>FERM domain containing kindlin 1</i>
<b>FMF</b>	Ailevi Akdeniz Ateşi ( <i>Familial Mediterranean Fever</i> )
<b>FOXP3</b>	<i>Forkhead box P3</i>
<b>G6PC3</b>	<i>Glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3</i>
<b>G6PT1</b>	<i>Glucose 6-phosphate transporter 1</i>
<b>GDH</b>	Glikojen depo hastalığı
<b>gnomAD</b>	<i>Genome Aggregation Database</i>
<b>GUCY2C</b>	<i>Guanylate cyclase 2C</i>
<b>GWAS</b>	Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
<b>HKHN</b>	Hematopoitik kök hücre nakli
<b>HPS1</b>	<i>HPS1 biogenesis of lysosomal organelles complex 3 subunit 1</i>
<b>HPS4</b>	<i>HPS4 biogenesis of lysosomal organelles complex 3 subunit 2</i>
<b>HPS6</b>	<i>HPS6 biogenesis of lysosomal organelles complex 2 subunit 3</i>
<b>ICOS</b>	<i>Inducible T cell costimulator</i>
<b>IEI</b>	Doğuştan gelen bağışıklık hataları ( <i>inborn errors of immunity</i> )
<b>IFN</b>	İnterferon
<b>Ig</b>	İmmünoglobulin

<b>IKZF2</b>	<i>Ikaros family zinc finger 2</i>
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IL1RL1</b>	<i>Interleukin 1 receptor-like 1</i>
<b>IL10RA</b>	<i>Interleukin 10 receptor subunit alpha</i>
<b>IL10RB</b>	<i>Interleukin 10 receptor subunit beta</i>
<b>IL33</b>	İnterlökin 33
<b>IPEX</b>	İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı geçen
<b>IRAK1</b>	<i>Interleukin 1 receptor-associated kinase 1</i>
<b>ISG</b>	İnterferon ile uyarılan genler ( <i>IFN-induced genes</i> )
<b>ITCH</b>	<i>Itchy E3 ubiquitin protein ligase</i>
<b>ITGB2</b>	<i>Integrin subunit beta 2</i>
<b>IUIS</b>	Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği ( <i>International Union of Immunological Societies</i> )
<b>İBH</b>	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
<b>KGH</b>	Kronik granüloamatöz hastalık
<b>LAD</b>	Lökosit adezyon defekti
<b>LIG1</b>	<i>DNA ligase 1</i>
<b>LIG4</b>	<i>DNA ligase 4</i>
<b>LRBA</b>	<i>Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein</i>
<b>LRR</b>	Lösin bakımından zengin tekrar
<b>MAF</b>	Minör allel frekansı
<b>MASP2</b>	<i>MBL associated serine protease 2</i>
<b>MDP</b>	Muramil dipeptid
<b>MEFV</b>	<i>MEFV innate immunity regulator, pyrin</i>
<b>MVK</b>	<i>Mevalonate kinase</i>

<b>MYO5B</b>	<i>Myosin VB</i>
<b>NADPH</b>	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
<b>NASPGHAN</b>	Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği ( <i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> )
<b>NBT</b>	Nitroblue tetrazolium
<b>NCF1</b>	<i>Neutrophil cytosolic factor 1</i>
<b>NCF2</b>	<i>Neutrophil cytosolic factor 2</i>
<b>NCF4</b>	<i>Neutrophil cytosolic factor 4</i>
<b>NFAT5</b>	Aktifleştirilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü 5
<b>NFAT5 (gen)</b>	<i>Nuclear factor of activated T cells 5</i>
<b>NFKB</b>	Nükleer faktör kappa B
<b>NFKB2</b>	<i>Nuclear factor kappa B subunit 2</i>
<b>NGS</b>	Yeni nesil dizileme ( <i>Next-generation sequencing</i> )
<b>NLRC4</b>	<i>NLR family CARD domain containing 4</i>
<b>NLRP2</b>	<i>NLR family pyrin domain containing 2</i>
<b>NLRP6</b>	<i>NLR family pyrin domain containing 6</i>
<b>NLRP12</b>	<i>NLR family pyrin domain containing 12</i>
<b>NOD</b>	Nükleotid bağlama ve oligomerizasyon alanı
<b>NOD2</b>	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain protein 2</i>
<b>NOX1</b>	<i>NADPH oxidase 1</i>
<b>OD</b>	Otozomal dominant
<b>OR</b>	Otozomal resesif
<b>PHID</b>	Pigmentli hipertrikoz ve insüline bağımlı diyabet mellitus
<b>PIK3CD</b>	Fosfatidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik alt birim delta

<b>PIK3R1</b>	Fosfoinositid-3-kinaz düzenleyici alt birim 1
<b>PLA2G4A</b>	<i>Phospholipase A2 group IVA</i>
<b>PLCG2</b>	<i>Phospholipase C gamma 2</i>
<b>PRR</b>	Patern tanıma reseptörü ( <i>pattern recognition receptor</i> )
<b>PTEN</b>	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
<b>RIPK2</b>	<i>Receptor interacting serine/threonine kinase 2</i>
<b>RNF186</b>	<i>Ring finger protein 186</i>
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>RTEL1</b>	<i>Regulator of telomere elongation helicase 1</i>
<b>SKIV2L (SKIC2)</b>	<i>SKI2 subunit of superkiller</i>
<b>SLC9A3</b>	<i>Solute carrier family 9 member A3</i>
<b>SLC26A3</b>	<i>Solute carrier family 26 member 3</i>
<b>SLC29A3</b>	<i>Solute carrier family 29 member 3</i>
<b>SLC37A4</b>	<i>Solute carrier family 37 member 4</i>
<b>SLCO2A1</b>	<i>Solute carrier organic anion transporter family member 2A1</i>
<b>SLE</b>	Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SNP</b>	Tek nükleotid polimorfizm ( <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> )
<b>STAT3</b>	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
<b>STXBP2</b>	<i>Syntaxin binding protein 2</i>
<b>STXBP3</b>	<i>Syntaxin binding protein 3</i>
<b>TACE</b>	Tümör nekroz faktörü-alfa dönüştürücü enzim
<b>TGFB1</b>	Transforme edici büyüme faktörü beta-1
<b>TGFB1 (gen)</b>	<i>Transforming growth factor beta 1</i>
<b>TGFBR1</b>	<i>Transforming growth factor beta receptor 1</i>

<b>TGFBR2</b>	<i>Transforming growth factor beta receptor 2</i>
<b>Th</b>	Yardımcı T hücresi
<b>TMPRSS6</b>	<i>Transmembrane protease, serine 6</i>
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktörü
<b>TNFAIP3</b>	<i>TNF alpha induced protein 3</i>
<b>TRAF3</b>	<i>TNF receptor associated factor 3</i>
<b>Treg</b>	Düzenleyici T
<b>TRIM22</b>	<i>Tripartite motif containing protein 22</i>
<b>TTC37</b>	<i>Tetratricopeptide repeat domain 37 (SKI3 subunit of superkiller complex)</i>
<b>TTC7A</b>	<i>Tetratricopeptide repeat domain 7A</i>
<b>VEO-IBD</b>	Çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı
<b>VUS</b>	Önemi bilinmeyen varyantlar ( <i>variants of unknown significance</i> )
<b>WAS</b>	<i>WASP actin nucleation promoting factor</i>
<b>WES</b>	Tüm ekzom dizi analizi ( <i>Whole exome sequencing</i> )
<b>XIAP</b>	<i>X-linked inhibitor of apoptosis protein</i>
<b>YDİY</b>	Yaygın değişken immün yetmezlik
<b>XR</b>	X'e bağlı resesif
<b>ZAP70</b>	<i>Zeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70</i>
<b>ZNF300</b>	<i>Zinc finger protein 300</i>



**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>		<b>Sayfa</b>
4.1.	Hastaların klinik prezentasyonları.	18
4.2.	En sık saptanan varyantların birlikteliği	21

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
2.1.	NASPGHAN'ın VEO-IBD için tanımladığı genler.	4
2.2.	ESPGHAN'ın monogenik İBH için tanımladığı genler.	5
4.1.	Hastaların İBH ve romatolojik hastalıklar açısından soygeçmişi.	17
4.2.	Genlerdeki varyantlar.	20
4.3.	Biyolojik ajan alan ve almayan hastalardaki varyantların karşılaştırılması.	24

## 1. GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), multifaktöriyel bir hastalıktır. Konak genetiği, mikrobiyota, çevresel faktörler ve anormal immün yanıt arasındaki karmaşık etkileşim sonucu İBH'nin ortaya çıktığı düşünülmektedir (1, 2).

Hem insanlarda hem de hayvan modellerinde yapılan birçok araştırma, genetik faktörlerin İBH duyarlılığına katkıda bulunduğunu göstermektedir. On yaşından önce başlayan erken başlangıçlı İBH ve İBH benzeri hastalıklarda genetik yatkınlığın önemli olduğu bilinmektedir. Özellikle altı yaşından önce başlayan çok erken başlangıçlı İBH'de [*very early onset-IBD* (VEO-IBD)], hastalık seyri daha şiddetli ve tedaviye daha dirençli olabilmektedir. Başlangıç yaşının küçük olması ve hastalığın agresif seyretmesi, daha ileri yaşlarda görülen poligenik kalıtımla karşılaştırıldığında daha önemli bir genomik katkıyı göstermektedir (3-5). Erken başlangıçlı İBH ve VEO-IBD'deki sorumlu gen ya da nadir varyantların az bir kısmı tanımlanmıştır (2, 3, 5).

Hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için bağırsak inflamasyonuna neden olan immün mekanizmaların tanımlanması gerekmektedir. Bizim toplumumuz gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda monogenik temelin daha önemli olduğu düşünülmektedir. Küçük çocuklarda çok daha önemli olduğu düşünülen monogenik temelin anlaşılması, bağırsak inflamasyonunda immün disregülasyonun rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve İBH benzeri kronik ishal ile prezente olan monogenik nedenleri tanımlamak için genetik inceleme esastır. Nadir görülen monogenik hastalıkları tanımlamak için hedeflenmiş yeni nesil dizileme [*Next-generation sequencing* (NGS)] veya tüm ekzom dizi analizi [*Whole exome sequencing* (WES)] kullanılmalıdır (2, 3, 6).

Bu çalışmayla erken başlangıçlı İBH ve İBH benzeri kronik ishali olan çocukları monogenik nedenler açısından araştırmak ve erken başlangıçlı İBH patogenezinde rol alan sorumlu genleri saptamak amaçlanmıştır. Sorumlu genlerdeki mutasyonların ya da katkıda bulunabilecek varyantların belirlenmesinin hastaların tanı, izlem ve tedavisi için önemli olduğu düşünülmüştür. İnflamatuvar bağırsak hastalığına yol açan moleküler farklılaşmaların, bu değişiklikleri yaratan genetik temelin ve hastalık patogenezinin anlaşılmasıyla daha agresif tedavi yöntemlerinin

erken başlanmasının ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinin önünün açılacağı düşünülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. İnflamasyona neden olabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra İBH tanısı konulur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olarak başlıca iki gruba ayrılır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ayrımı yapılamayan üçüncü grup ise İBH-indetermine kolit olarak adlandırılır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı çeşitleri birbirlerinden, benzer klinik tabloyla prezente olan enfeksiyonlardan, alerjik hastalıklardan ve primer immün yetmezliklerden, büyük ölçüde klinik şüphe, diğer tanıların dışlanması, gastrointestinal sistem mukozasının endoskopik ve histolojik değerlendirilmesi ile ayrılır (7).

İlk 28 gün içinde başlayan İBH neonatal İBH, iki yaşından önce başlayan İBH infantil başlangıçlı İBH, altı yaşından önce başlayan İBH VEO-IBD, on yaşından önce başlayan İBH erken başlangıçlı İBH olarak sınıflandırılır (5).

İnflamatuvar bağırsak hastalığının patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bağırsak mikrobiyotasına karşı verilen uygunsuz inflamatuvar yanıtın sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (2, 8). Genel olarak İBH, poligenik bir hastalık olarak kabul edilir ve İBH ile ilişkili 230'dan fazla gen ve potansiyel olarak ilişkili yaklaşık 300 gen tanımlanmıştır (2, 9). Çok sayıda genetik varyantın, İBH'ye yatkınlığa katkıda bulunduğu gösterilmiştir (2, 6, 10). Bununla birlikte VEO-IBD ve erken başlangıçlı İBH tanısı olan bazı çocuklarda, İBH benzeri bağırsak inflamasyonu ile prezente olan monogenik hastalıklar tanımlanmıştır (1, 3, 5, 11). Monogenik İBH, monogenik bozuklukların neden olduğu İBH ve İBH benzeri inflamasyon için kullanılan bir terimdir. Bu hastalarda tek bir gendeki genetik varyantın yüksek penetransı İBH'ye neden olur (12).

2020'de Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği [*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN)*] VEO-IBD'nin sık görülen monogenik formlarına ait 57 gen tanımlamıştır (3). 2021'de de Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin [*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)*] Pediatrik İBH Porto Grubu da monogenik

İBH için 75 gen tanımlamıştır (5). NASPGHAN'ın tanımladığı genler Tablo 2.1.'de, ESPGHAN'ın tanımladığı genler Tablo 2.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** NASPGHAN'ın VEO-IBD için tanımladığı genler.

Epitel bariyer fonksiyon defektleri	Adaptif immünite defektleri	Regulatör T hücre defektleri	Otoinflamatuvar ve hiperinflamatuvar defektler	Fagosit ve NADPH oksidaz kompleksi defektleri
ADAM17	IL10	FOXP3	SKIV2L	CYBA
IKBKG	IL10RA	CTLA4	TTC37	CYBB
GUCY2C	IL10RB	LRBA	RTEL	NCF1
TTC7A	BTK	STAT1	STXBP2	NCF2
SLC26A3	DKC1	STAT3	XIAP	NCF4
COL7A1	DOCK8	STAT5b	NLRC4	G6PC3
FERMT1	ICOS	IL2RB	MEFV	SLC37A4
	ITGB2	IL21R	MVK	
	ZBTB24	IL21	HPS1	
	PIK3CD		HPS4	
	PIK3R1		TRIM22	
	PTEN		CASP8	
	ITCH		PLCG2	
	RAG1			
	RAG2			
	ZAP70			
	IL7R			
	WAS			
	ARPC1B			
	TGFBR1			
	TGFBR2			

**Tablo 2.2.** ESPGHAN'ın monogenik İBH için tanımladığı genler.

ADA	G6PC3	MASP2	SLCO2A1
ADAM17	GUCY2C	MVK	STAT1
AICDA	HPS1	NCF1	STAT3
ALPI	HPS4	NCF2	STIM1
ARPC1B	HPS6	NCF4	STXBP2
BTK	ICOS	NLRC4	STXBP3
CASP8	IKBKG	NPC1	TGFB1
CD3G	IL10	PIK3CD	TGFBR1
CD40LG	IL10RA	PIK3R1	TGFBR2
CD55	IL10RB	PLCG2	TNFAIP3
COL7A1	IL21	POLA1	TRIM22
CTLA4	IL2RA	RAG1	TRNT1
CYBA	IL2RB	RAG2	TTC37
CYBB	IL2RG	RIPK1	TTC7A
DCLRE1C	ITCH	RTEL1	WAS
DKC1	ITGB2	SH2D1A	XIAP
DOCK8	LIG4	SKIV2L	ZAP70
FERMT1	LRBA	SLC37A4	ZBTB24
FOXP3	MALT1	SLC9A3	

Doğuştan gelen bağışıklık hatalarının [*inborn errors of immunity* (IEI)] altında yatan genetik defektlerin yaklaşık %20'sinde bağırsak inflamasyonu görülebilir. İmmün disregülasyon hastalıkları, en sık İBH benzeri fenotipin görüldüğü IEI'dir. Kompleman eksiklikleri ise en az bağırsak inflamasyonuna neden olan IEI'dir. Monogenik İBH için tanımlanan genler şöyle sınıflandırılabilir: 1) Epitel bariyer defektleri, 2) Konjenital fagosit sayı ve fonksiyon defektleri, 3) Konak-mikrobiyota etkileşimindeki defektler, 4) Antikor eksiklikleri, 5) T hücre defektleri, 6) Düzenleyici T (Treg) hücre veya IL-10 sinyal defektleri, 7) Sistemik otoinflamatuvar hastalıklar, 8) Kompleman eksiklikleri, 9) Diğer gen defektleri (2).

## 2.1. Epitel Bariyer Defektleri

Bağırsak epiteli, bağırsak mikrobiyotası ile mukoza içindeki bağışıklık hücreleri arasında hem fiziksel hem de biyokimyasal bir bariyer oluşturur. Bu nedenle bağırsak epitelinin disregülasyonu, immün sistemin aşırı aktivasyonuna ve bağırsak inflamasyonuna neden olabilir. Epitel organizasyonundaki defektler, epitelyal apoptoza ve nekroptoza yol açan defektler ve epitelyal-intrinsik hücrel fonksiyonlardaki defektler İBH'ye neden olabilir (2).

ADAM17 (*ADAM metallopeptidase domain 17*), FERMT1 (*FERM domain containing kindlin 1*), TTC7A (*Tetratricopeptide repeat domain 7A*), GUCY2C (*Guanylate cyclase 2C*), SLC9A3 (*Solute carrier family 9 member A3*), SLCO2A1 (*Solute carrier organic anion transporter family member 2A1*), PLA2G4A (*Phospholipase A2 group IVA*) ve COL7A1 (*Collagen type VII alpha 1 chain*) genlerindeki mutasyonlar bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu etkileyerek monogenik İBH'ye neden olur (2, 5, 13). MASP2 (*MBL associated serine protease 2*) ve CD55 genlerindeki mutasyonların da epitel bariyer fonksiyonunu ve kompleman proteinlerini etkilediği düşünülmektedir (2).

ADAM17 genindeki mutasyonlar, bir primer immün yetmezlik hastalığı olan neonatal inflamatuvar deri ve bağırsak hastalığına neden olur. Hastalarda perioral ve perianal psöriatik eritem, püstüler döküntü, zayıf veya kırılğan saçlar, trikomegali ve erken başlangıçlı İBH tanımlanmıştır (14, 15). ADAM17 geni, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa dönüştürücü enzim (TACE) olarak da adlandırılan ADAM17'yi kodlar. ADAM17 eksikliğinde görülen bulguların en olası nedeninin TNF-alfa eksikliği olduğu düşünülmektedir (14).

FERMT1 genindeki mutasyonlara bağlı Kindler sendromu görülür. Hastalarda ciltte veziküller, poikiloderma, fotosensitivite ve ülseratif kolit benzeri kolit görülebilir (2, 16). FERMT1 -/- farelerde epitelyal integrin aktivasyonu olmaması nedeniyle bağırsak epitelinde ayrılma görülmüştür (17). Bu nedenle oluşan epitel bariyer defektinin bağırsak inflamasyonuna neden olduğu düşünülmüştür (2).

TTC7A genindeki mutasyonlara bağlı olarak TTC7A eksikliği görülür. Hastalar ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) bulguları ve enterokolit ile prezente olur. Bağırsak atrezisiyle birlikte erken başlangıçlı İBH görüldüğünde TTC7A eksikliği düşünülmelidir (6, 18). Hipomorfik TTC7A mutasyonlarının ise bağırsak



atrezisi olmadan bağırsaklarda hafif yapısal değişiklikler ve kombine immün yetmezlik bulguları ile prezente olabildiği bildirilmiştir (19). TTC7A eksikliğinde, T hücre aktivasyon defektine (intrinsik) bağlı bağırsak inflamasyonu olduğu düşünülmektedir (2).

GUCY2 genindeki fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar (*gain of function*) ailesel ishale ve SLC9A3'deki fonksiyon kaybı mutasyonları (*loss of function*) konjenital sodyum kaybettiren ishale neden olur. İkisinde de bağırsak inflamasyonunun mekanizması bilinmemektedir. Bağırsak distansiyonuna ikincil fiziksel epitel hasarı olduğu, bunun da mikrobiyota aracılı immün aktivasyona ve bağırsak inflamasyonu neden olduğu düşünülmüştür (2, 20).

SLCO2A1 geni bir prostaglandin taşıyıcısını kodlar. SLCO2A1'in fonksiyon kaybı mutasyonlarının ince bağırsakta kronik nonspesifik multipl ülser, kanlı gaita ve protein kaybettiren enteropati ile prezente olan erken başlangıçlı İBH'ye neden olduğu gösterilmiştir (21). PLA2G4A geni de prostaglandin üretiminde önemli bir enzim olan sitozolik fosfolipaz 2-alfa'yı kodlar. PLA2G4A'nın fonksiyon kaybı mutasyonlarında, bağırsaklarda multifokal stenoz ve ülserlere neden olan *CMUSE* (*cryptogenic multifocal ulcerating stenosing enteritis*) tanımlanmıştır (22). Bu genlerdeki mutasyonların nasıl bağırsak inflamasyonuna neden olduğu tam bilinmemekle birlikte prostaglandinin bağırsak epiteli homeostazında rol aldığını düşünülmektedir (2).

COL7A1 genindeki mutasyonlar, tip 7 kollajene karşı otoantikörlerin oluşmasına ve distrofik epidermolizis büllozaya neden olur (23). Ankraj fibrillerindeki eksikliğe bağlı olarak epidermis ve dermis arasındaki bağlantının bozulması sonucu bağırsak epitelinde defekt oluşur (2).

STXBP2 (*Syntaxin binding protein 2*) genindeki mutasyonlar, Munc18-2 eksikliği ve ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz tip 5 olarak da bilinen STXBP2 eksikliğine neden olur. STXBP2 eksikliği, makrofaj aktivasyon sendromu ile karakterize nadir görülen bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Hastalarda ateş, hepatosplenomegali ve sitopeni görülür (15). Diğer ailesel hemofagositik lenfohistiyositozlardan farklı olarak STXBP2 eksikliğinde kolit sık görülür (24). STXBP2 proteininin bağırsak epitelinde eksprese edildiği gösterilmiştir ancak bağırsak inflamasyonuna nasıl yol açtığı henüz tam anlaşılammıştır (2, 25). STXBP2 genindeki mutasyonlara bağlı gelişen İBH'nin mekanizması, bir kaynakta epitel

bariyer defekti, başka bir kaynakta otoinflamatuvar ve hiperinflamatuvar hastalık olarak gösterilmiştir (2, 5).

## 2.2. Konjenital Fagosit Sayı ve Fonksiyon Defektleri

Fagositik hücrelerde süperoksit ve diğer ROS [*reactive oxygen species* (reaktif oksijen türleri)] oluşumundan sorumlu enzim, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz kompleksidir. Bu kompleksin sitozolik alt birimlerini kodlayan CYBA (*Cytochrome b-245 alpha chain*), CYBB (*Cytochrome b-245 beta chain*), NCF1 (*Neutrophil cytosolic factor 1*), NCF2 (*Neutrophil cytosolic factor 2*) ve NCF4 (*Neutrophil cytosolic factor 4*) genlerindeki mutasyonlar, fagositlerin belirli patojenleri yok edememesi ile karakterize, primer bir immün yetmezlik hastalığı olan kronik granümatöz hastalığa (KGH) neden olur. Hastalarda İBH benzeri bağırsak inflamasyonu görülebilmektedir (26). Bozulmuş mukoza savunması ve inflamazom hiperaktivasyonu nedeniyle bağırsak inflamasyonu ve İBH oluştuğu düşünülmektedir (2).

Nötropeni ve/veya nötrofil fonksiyon bozukluğuna yol açan ağır konjenital nötropeni tip 4, glikojen depo hastalığı (GDH) tip 1b ve lökosit adezyon defekti (LAD) tip 1 hastalarında da İBH tanımlanmıştır.

Ağır konjenital nötropeni tip 4, G6PC3 (*Glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3*) genindeki otozomal resesif mutasyonlar sonucu görülen bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Hastalarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, yapısal kalp defektleri, ürogenital anomaliler, sağırılık, gövde ve ekstremitelerde venöz anjiektaziler görülebilir (15). Hastalarda İBH de tanımlanmıştır. Kronik konjenital nötropeni, T hücre lenfopenisi ve gastrointestinal sistem semptomları olan hastalarda ağır konjenital nötropeni tip 4 ayırıcı tanıda düşünülmelidir (27).

SLC37A4 (*Solute carrier family 37 member 4*) veya diğer adıyla G6PT1 (*Glucose-6-phosphate transporter 1*) genindeki mutasyonlar GDH tip 1b'ye neden olur. Hastalarda Crohn hastalığına benzer İBH görülebilir (28-30).

TGB2 (*Integrin subunit beta 2*) genindeki mutasyonlar LAD tip 1'e neden olur. LAD tip 1 hastalarında hem VEO-IBD hem de erişkin yaşta başlayan İBH tanımlanmıştır (31, 32).

### 2.3. Konak-Mikrobiyota Etkileşimindeki Defektler

Bakterilere karşı ilk savunmayı, nükleotid bağlama ve oligomerizasyon alanı [*nucleotide binding and oligomerization domain (NOD)*] benzeri reseptörler yapar. NOD2, hücre duvarındaki peptidoglikanlar için hücre içi bir sensör olarak işlev görerek NFKB'nin (nükleer faktör kappa B) indüklediği proinflamatuvar yanıtları düzenler. NOD2'nin ve NFKB'nin Crohn hastalığı patogenezinde önemli olduğu kabul edilir (33).

NOD2'nin otozomal dominant kalıtılan mutasyonları Blau sendromuna neden olur. Blau sendromu granüloamatöz poliartrit, dermatit ve üveit ile karakterizedir ancak hastalarda bağırsak inflamasyonu görülmez (33). Bu nedenle İBH'ye neden olan defektlerin direkt olarak NOD2 geninin işlevini bozmadığı, NOD2 sinyalinin düzenlenmesini bozduğu düşünülmektedir (2).

XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis protein*) geni, sitotoksik lenfositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin apoptozunda görevlidir. Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonuna hücresel yanıt, EBV'ye karşı ömür boyu bağışıklık sağlayan CD8+ sitotoksik T hücreleri aracılığıyla olduğu için XIAP eksikliği, EBV enfeksiyonuna karşı anormal bir immün yanıt ile karakterizedir (34). XIAP, enfeksiyon veya aşırı kaspaz üretimine bağlı apoptotik hücre ölümünde ve NOD2 sinyalinde önemli olan RIPK2'nin (*Receptor interacting serine/threonine kinase 2*) düzenlenmesinde rol alır. XIAP eksikliğinde VEO-IBD tanımlanmıştır (35).

TRIM22 (*Tripartite motif containing 22*), VEO-IBD'ye neden olan bir tek gen defekti olarak tanımlanmıştır. TRIM22 genindeki mutasyonlar, NOD2'ye bağlı NFKB sinyalinin ve interferon (IFN)-beta aktivasyonunun bozulmasına neden olur. Hastalar şiddetli perianal hastalık ve granüloamatöz kolit ile prezente olur. TRIM proteinleri, hem doğal hem adaptif immün sistemin önemli bileşenleridir. Hücre proliferasyonu, apoptoz ve otoimmünitede rol alırlar. TRIM22'deki monogenik defektler VEO-IBD dışında daha geç başlangıçlı İBH patogenezinde de rol alabilir (36).

ALPI (*Alkaline phosphatase, intestinal*) geni, lipopolisakkaritin detoksifikasyonunda ve bağırsakta bakteriyel translokasyonun önlenmesinde görev aldığı düşünülen bir bağırsak alkalin fosfatazı kodlar. ALPI'nin fonksiyon kaybı mutasyonları konak-mikrobiyota etkileşimini bozarak VEO-IBD'ye neden olur (37).

## 2.4. Antikor Eksiklikleri

Antikor eksiklikleri, özellikle immünoglobulin (Ig) A düşüklüğü, bağırsak disbiyozisine katkıda bulunabilir. Ancak antikor eksikliği defektleri, tek başına bağırsak hastalığına neden olmaz. Selektif IgA eksikliği, BTK (Bruton tirozin kinaz) eksikliği (X'e bağlı agammaglobulinemi), PIK3R1 (fosfoinositid-3-kinaz düzenleyici alt birim 1) eksikliği, CD40LG (CD40 ligand) eksikliğine bağlı Hiper IgM sendromu, AICDA (*Activation induced cytidine deaminase*) gen defektine bağlı AID (aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz) eksikliği, PIK3CD (fosfatidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik alt birim delta) eksikliği İBH ile prezente olabilen antikor eksiklikleri ile giden hastalıklardır (2).

PTEN (*Phosphatase and tensin homolog*) genindeki mutasyonların neden olduğu PTEN hamartom sendromu ve TTC37 [*Tetratricopeptide repeat domain 37 (SKI3 subunit of superkiller complex)*] genindeki mutasyonlara bağlı oluşan Tricho-hepato-enterik sendromunda bozulmuş hümmoral bağışıklık ile ilişkili bağırsak anomalileri tanımlanmıştır (2). PTEN sendromunda indetermine kolit tanımlanmıştır (38). Tricho-hepato-enterik sendromda enterosit defektlerine bağlı ishal görüldüğü düşünülse de hastaların çoğunda Ig seviyelerinin düşük olduğu ve aşu yanıtlarının zayıf olduğu gösterilmiştir (39).

ICOS (*Inducible T cell costimulator*) genindeki mutasyonların neden olduğu ICOS eksikliğinin enfeksiyon, splenomegali, otoimmünite gibi yaygın değışken immün yetmezlik (YDİY) bulguları ve İBH ile prezente olabileceğı gösterilmiştir (40).

## 2.5. T Hücre Defektleri

T hücre defektleri immün yetmezlik, otoimmünite ve bağırsak inflamasyonuna neden olabilir. Ağır kombine immün yetmezliğe neden olan genlerin hipomorfik mutasyonları sıklıkla İBH'ye neden olur.

RAG1 (*Recombination activating 1*), RAG2 (*Recombination activating 2*) ve Artemis genlerindeki mutasyonların neden olduğu Omenn sendromunda sıklıkla kolit görülür. LIG4 (*DNA ligase 4*) genindeki mutasyonlara bağlı görülen AKİY'de de İBH tanımlanmıştır (41-43).

DOCK2 (Dedicator of cytokinesis 2) genindeki mutasyonlara bağılı gelişen kombine immün yetmezlikte %20 ishal görüldüğü saptanmıştır (44). T hücre aktivasyonunun bozulması ve buna bağılı oluşan immün disregülasyonun bağırsak inflamasyonuna neden olduğu düşünölmüştür. ZAP70 (*Zeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70*) eksikliğinde de T hücre reseptör sinyalinin bozulmasına bağılı oluşan immün disregülasyon nedeniyle hastaların İBH ile prezente olabileceğı belirtilmiştir (2).

DKC1 (*Dyskerin pseudouridine synthase 1*) ve RTEL1 (*Regulator of telomere elongation helicase 1*) genlerindeki mutasyonlar sonucu oluşan diskeratozis konjenitada İBH tanımlanmıştır (45, 46). Bağırsak mukozasındaki yaygın apoptoza bağılı epitel bariyer fonksiyon defektinin ve T hücre defeklerinin bağırsak inflamasyonuna neden olduğu düşünölmektedir (2, 47).

ITCH (*Itchy E3 ubiquitin protein ligase*) genindeki mutasyonların neden olduğu ITCH eksikliği tanısı alan 10 hastanın ikisinde otoimmün enteropati ve kronik diyare tanımlanmış, bu hastalarda lamina propriada lenfosit infiltrasyonu gösterilmiştir (48).

## 2.6. Düzenleyici T Hücre veya IL-10 Sinyal Defektleri

İnterlökin (IL)-10 özellikle bağırsaktaki Treg hücre fonksiyonu için çok önemlidir. IL10, IL10RA (*Interleukin 10 receptor subunit alpha*) ve IL10RB (*Interleukin 10 receptor subunit beta*) genlerindeki fonksiyon kaybı mutasyonları VEO-IBD'ye neden olur. Bunun nedeni IL-10 sinyalinin bozulmasına bağılı Treg hücre fonksiyonunun bozulması ve bunun da bağırsaklarda hiperinflamatuvar immün yanıtı neden olmasıdır (49).

FOXP3 (*Forkhead box P3*) genindeki X'e bağılı kalıtılan mutasyonlar IPEX'e (immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağılı geçen) neden olur. FOXP3, Treg hücrelerinin gelişiminin ve fonksiyonunun ana düzenleyicisidir. FOXP3'teki mutasyonlar sonucu Treg hücre sayısında veya fonksiyonunda azalma gerçekleşir. IPEX sendromu, klasik olarak erkek bebeklerde otoimmün enteropati, egzama ve otoimmün endokrinopati (erken başlangıçlı diyabetes mellitus, tiroidit) üçlüsü ile ortaya çıkar, ancak klinik spektrum geniştir ve hastalarda tüm bulgular

görülmeyebilir. Hastalarda besin alerjisi, eozinofili, IgE yüksekliği ve immün aracıli sitopeniler de görülebilir (15, 50).

Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 [*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4* (CTLA4)], T hücre aracıli immün yanıtın negatif regülatörü olarak görev yapan bir moleküldür, immün toleransı sağlar (11, 51). CTLA4 haplo yetmezliğinde otoimmün trombositopeni, akciğer, beyin ve gastrointestinal sistemde anormal lenfositik infiltrasyonu görülür. Gastrointestinal sistemdeki lenfositik infiltrasyonu, enteropatiye neden olur (52).

LRBA (*Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein*), CTLA4'ün ekspresyonunda, fonksiyonunda ve hücre içi veziküllerden hücre yüzeyine taşınmasında rol alır. LRBA mutasyonları, CTLA4 kaybına ve immün diregülasyona neden olur. LRBA eksikliği VEO-IBD olarak prezente olabilir (53-55).

Wiskott-Aldrich sendromu, X'e bağıli kalıtılan WAS (*WASP actin nucleation promoting factor*) genindeki mutasyonların neden olduğu primer bir immün yetmezlik hastalığıdır. Mikrotrombositopeni, egzama, enfeksiyonlar, otoimmünite ve maligniteler için artmış risk ile karakterizedir. Hastalarda İBH veya İBH benzeri gastroenterokolit görülebilir. Wiskott-Aldrich sendromunda Treg hücrelerindeki defektler ve otoreaktif B hücrelerin artışına bağıli İBH veya İBH benzeri kolit görüldüğü düşünölmektedir. Treg hücrelerindeki defektler, disbiyozise neden olarak kolit gelişimine katkıda bulunuyor olabilir (56).

STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*) genindeki otozomal dominant kalıtılan fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar sonucu, neonatal başlangıçli multisistem otoinflamatuvar hastalık oluşur. Hastalarda diyabetes mellitus, otoimmün enteropati, Çölyak hastalığı ve otoimmün hematolojik bozukluklar görülebilir (57). STAT3'teki fonksiyon kazandırıcı mutasyonların Treg hücre gelişimini bozarak ve yardımcı T hücre (Th) 17 ekspansiyonunu ve aktivasyonunu artırarak otoimmüniteye ve otoimmün enteropatiye neden olduğu düşünölmektedir (2).

CD3G (*CD3 gamma subunit of T-cell receptor complex*) genindeki mutasyonların neden olduğu CD3G eksikliğinde de Treg hücre fonksiyonundaki azalmaya bağıli İBH görüldüğü düşünölmektedir (58).

IL21 geni, STAT1, STAT3 ve STAT5 sinyalini düzenler. IL21 genindeki mutasyonlar, erken başlangıçli İBH ve YDİY benzeri bulgulara neden olur (59).

## 2.7. Sistemik Otoinflamatuvar Hastalıklar

Otoinflamatuvar hastalıklardaki aşırı IL-1 sinyali, NFKB aktivasyonu ve kronik tip 1 IFN sinyali, persistan inflamasyona neden olur (60). Bazı otoinflamatuvar hastalıkların seyrinde VEO-IBD görülebilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığının altında yatan moleküler defektlerin, proinflamatuvar yolakları ve hücreleri kronik olarak uyurarak immün hücreler, epitel hücreler ve mikrobiyota arasındaki homeostazı bozduğu düşünülmektedir (60).

MVK (*Mevalonate kinase*) genindeki otozomal resesif mutasyonlar mevalonat kinaz eksikliğine (Hiper IgD sendromu) ve PLCG2 (*Phospholipase C gamma 2*) genindeki fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom 3'e neden olur (15).

İnflamazomu kodlayan MEFV (*MEFV innate immunity regülatör, pyrin*) genindeki mutasyonlar Ailevi Akdeniz Ateşine [*Familial Mediterranean Fever (FMF)*] ve NLRC4 (*NLR family CARD domain containing 4*) genindeki mutasyonlar makrofaj aktivasyon sendromuna neden olur. Bunlar, İBH ile prezente olabilen monogenik otoinflamatuvar hastalıklardır (2, 15).

Apoptozu başlatan ve immün yanıtı düzenleyen kaspaz-8'i kodlayan CASP8 (*Caspase 8*) genindeki fonksiyon kaybı mutasyonların infantil başlangıçlı İBH'ye neden olduğu saptanmıştır (61).

SKIV2L (*SKIC2, SKI2 subunit of superkiller*) genindeki mutasyonlar da Tricho-hepato-enterik sendroma neden olabilir (62).

POLA1 (*DNA polymerase alpha 1, catalytic subunit*) genindeki intronik mutasyonlar, erken başlangıçlı İBH'nin de görülebildiği X'e bağlı retiküler pigment bozukluğuna neden olur (63).

## 2.8. Kompleman Eksiklikleri

Kompleman proteinlerindeki eksiklikler, bakteri klirensindeki defektlere bağlı rekürren bakteriyel enfeksiyonlar ve otoimmünite bulguları ile karakterizedir. Ancak İBH ve İBH benzeri bulguları olan vakalar da bildirilmiştir (64).

MASP2 geninde homozigot mutasyon olan bir hastada, kompleman sisteminin defektif aktivasyonuna bağlı ülseratif kolit bildirilmiştir (65).

FCN3 (*Ficolin 3*) genindeki mutasyonlara bağlı ficolin 3 eksikliği olan iki yenidoğanda, ağır nekrotizan enterokolit bildirilmiş ve bağırsak mikrobiyotasının kontrolündeki defektin neden olduğu lokal inflamasyon suçlanmıştır (66).

CD55'teki fonksiyon kaybı mutasyonlarında erken başlangığlı protein kaybettiren enteropati tanımlanmıştır (67).

## 2.9. Diğer Gen Defektleri

HPS1 (*HPS1 biogenesis of lysosomal organelles complex 3 subunit 1*), HPS4 (*HPS4 biogenesis of lysosomal organelles complex 3 subunit 2*) veya HPS6 (*HPS6 biogenesis of lysosomal organelles complex 2 subunit 3*) genlerindeki mutasyonlar sonucu oluşan Hermansky-Pudlak sendromunda okülokutanöz albinizm ve kanama diyatezine ek olarak Crohn hastalığına benzeyen granüloamatöz kolit tanımlanmıştır (68, 69).

TGFBR1 (*Transforming growth factor beta receptor 1*) ve TGFBR2 (*Transforming growth factor beta receptor 2*) genlerindeki mutasyonlar Loeys-Dietz sendromuna neden olur. Hastalarda iskelet sistemi tutulumu, kraniyofasiyal, vasküler ve immünolojik anomaliler, eozinofilik gastrointestinal hastalıklar ve İBH görülebilir (70).

TGFB1 (*Transforming growth factor beta 1*) genindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarında epilepsi, beyin atrofi ve posterior lökoensefalopati gibi santral sinir sistemi hastalıklarıyla birlikte VEO-IBD tanımlanmıştır (71).

Yedi yaşındayken karın ağrısı, intermittan ateş, kansız ishal ve ekstremitelere egzamatöz döküntü atakları başlayan; İBH'ye yönelik tedavilerden fayda görmeyen; endoskopide terminal ileum ve rektumda nodülerite saptanan; endoskopik biyopsisi otoimmün enteropati lehine değerlendirilen ve sık enfeksiyon geğirme öyküsü de olan erkek bir hastada NFAT5 (aktifleştirilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü 5) haplo yetmezliği saptanmıştır (72).



### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Bireyler

Erken başlangıçlı İBH tanısıyla veya İBH benzeri kronik ishal nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda izlenmekte olan 47 hastanın ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alındıktan sonra hastalar çalışmaya dahil edildi.

#### 3.2. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen hastaların rutin laboratuvar tetkikleri olan tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri (total protein, albümin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama glutamil transferaz, bilirubin düzeyleri, kreatinin, kan üre azotu, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), dışkı tetkikleri (gaitada amip-parazit, gaitada gizli kan, fekal kalprotektin), Ig düzeyleri (IgA, IgM, IgG, IgE), lenfosit alt grupları, nitroblue tetrazolium (NBT) testi, endoskopi ve endoskopik biyopsi sonuçları kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan çalışma başlamadan önce klasik Sanger dizileme çalışması ve NGS ile monogenik hastalık tanısı konulmayan hastalardan edilen diamin tetraasetik asitli (EDTA) tüplere beşer ml kan alındı. Alınan kan örneklerinden, QIAGEN BioRobot EZ1 cihazında QIAGEN EZ1 DNA Blood 200 µL Kit kullanılarak DNA izole edildi. Kite ait protokole göre 2 ml'lik örnek tüpleri içine 200 µL tam kan pipetlendi. Biorobot EZ1 cihazı çalıştırılarak "Protocols" menüsünden uygun protokol seçilerek otomatik pürifikasyon işlemi yapıldı. Pürifiye genomik DNA'yı içeren elüsyon tüpleri, RT-qPCR çalışması yapılana kadar -20°C'de saklandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan çalışma başlamadan önce klasik Sanger dizileme çalışması ve NGS ile monogenik hastalık tanısı konulmayan hastalara tüm ekzom dizi analizi [*Whole Exome Sequencing* (WES)] yapıldı. Saptanan varyantlar, *clinical insight* altyapısı ile desteklenen program ile analiz edildi. Bu analizler sonucunda elde edilen varyantların belirlenmesinde uluslararası erişime açık farklı veritabanları da kullanıldı. Saptanan nükleotid değişikliklerinin allel frekanslarının ve sağlıklı bireylerdeki allel frekanslarının karşılaştırılması için *Exome Aggregation*

*Consortium* (ExAC) ve *Genome Aggregation Database* (gnomAD) veritabanı, saptanan nükleotid değişikliğinin neden olduğu protein dizisindeki değişikliklerin patojenitesinin bilgisayar yazılımları ve programları ile tayini için Polyphen, SIFT ve *Mutation taster* programları kullanıldı (73, 74).

İnsanda en sık gözlenen varyasyon, tek nükleotid polimorfizmleridir [*Single Nucleotide Polymorphism* (SNP)]. Genel popülasyonda SNP'lerin az yaygın allelinin frekansına minör allel frekansı (MAF) denir. Minör allel frekansı %5'in üzerinde ise yaygın gözlenen varyant, %0,5 ile %5 arasında ise düşük frekanslı varyant, %0,5'ten daha düşük ise nadir varyant olarak tanımlanmaktadır.

Saptanan varyantların patojenitesinin yorumlanmasında *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) tarafından belirlenen standartlar ve rehberler kullanıldı. Sınıflandırılan varyantlar patojenitelerine göre patojenik, olası patojenik, bilinmeyen öneme sahip, olası benign ve benign varyant olarak değerlendirildi.

Hastaların çoğunda ortak olarak saptanan varyantlar da patojenite skoru göz önüne alınmaksızın, hastalığa katkı sağlayabileceği düşünülerek ve sonraki çalışmalara temel oluşturması açısından sonuç olarak verildi.

### 3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler, SPSS Windows sürüm 22.0 istatistik yazılım programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikleri verilecek olan sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal değişkenler normal dağılım gösteriyorsa ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılım göstermiyorsa ortanca (25.-75. persentil) değerleri kullanılarak verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki sayıları ve yüzdeleri karşılaştırmak için Ki-Kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. P değerinin  $<0,05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

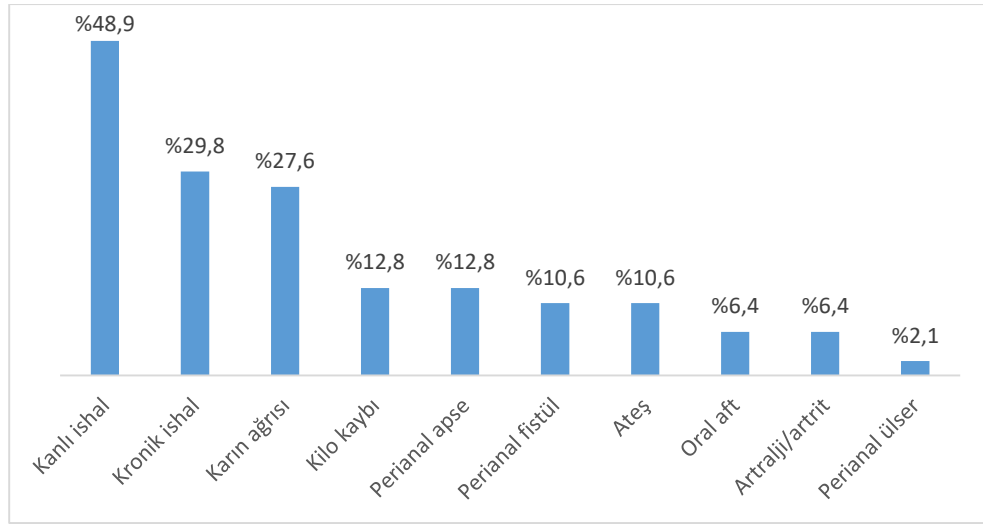
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 14 kız (%29,8) ve 33 erkek (%70,2) olmak üzere toplam 47 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $7,7 \pm 0,63$  yılıdır. Semptomların başlama yaşı ortancası 36 ay (IQR 10-72) ve İBH tanı yaşı ortancası 3,7 yılıdır (IQR 1,5-7,6). Endoskopi ve endoskopik biyopsi sonuçlarına göre 25 hastada (%53,2) Crohn hastalığı, 18 hastada (%38,3) ülseratif kolit ve dört hastada (%8,5) indetermine kolit vardı. Yirmi yedi hastanın (%57,4) anne ve babası arasında akrabalık yokken, 20 hastanın (%42,6) anne ve babası arasında akrabalık olduğu görüldü. Kırk hastada (%85,1) ailede İBH öyküsü yokken yedi hastada (%14,9) ailede İBH öyküsü vardı. Soygeçmişinde İBH olan bu yedi hastanın ikisinde ailede hem İBH hem FMF vardı. Toplam üç hastada (%6,4) ailede FMF öyküsü vardı. Soygeçmişinde FMF öyküsü olan bu üç hastanın ikisinde ailede hem İBH hem FMF olduğu görüldü. Çalışmadaki bir hastada (%2,1) ailede hem Behçet hastalığı hem de sistemik lupus eritematozus (SLE) öyküsü vardı. Hastaların İBH ve romatolojik hastalıklar açısından soygeçmişini Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların İBH ve romatolojik hastalıklar açısından soygeçmişini.

	Hasta sayısı (n=47)
Ailede İBH ve/veya romatolojik hastalık yok	38
Ailede İBH öyküsü var, FMF yok	5
Ailede FMF öyküsü var, İBH yok	1
Ailede İBH ve FMF öyküsü var	2
Ailede Behçet ve SLE öyküsü var	1

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanı anında 23 hastada (%48,9) kanlı ishal, 14 hastada (%29,8) kronik ishal, 13 hastada (%27,6) karın ağrısı, altı hastada (%12,8) kilo kaybı, altı hastada (%12,8) perianal apse, beş hastada (%10,6) perianal fistül, beş hastada (%10,6) ateş, üç hastada (%6,4) oral aft, üç hastada (%6,4) artralji/artrit ve bir hastada (%2,1) perianal ülser olduğu görüldü. Hastaların klinik prezentasyonları Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Kanlı ishal ile prezente olan 23 hastanın dokuzunda sadece kanlı ishal olduğu; dördünde kanlı ishale karın ağrısı, ikisinde karın ağrısı ve kilo kaybı, ikisinde artralji, birinde artralji ve ateş, birinde kilo kaybı ve ateş, birinde kilo kaybı, birinde perianal apse ve fistül, birinde perianal apse ve birinde oral aft eşlik ettiği görüldü.



**Şekil 4.1.** Hastaların klinik prezentasyonları.

Tanıdaki sedimentasyon değerine ulaşılan 40 hastanın ortanca sedimentasyon değeri 38,5 mm/saat (IQR 22-60,8), tanıdaki CRP değerine ulaşılan 45 hastanın tanıdaki ortanca CRP değeri 2,91 mg/L (IQR 0,61-7,6) idi. Yirmi dokuz hastanın tanıdaki fekal kalprotektin değerine ulaşıldı. Eski hastalarda >300 mg/g olarak belirtilen değerler 300 mg/g kabul edildiğinde tanıdaki ortanca fekal kalprotektin değeri 300 mg/g (IQR 138,5-372,5) idi.

Tanıda IgA değerine ulaşılan 44 hastanın 29'unun (%65,9) IgA değeri normal, dokuzunun (%20,5) IgA değeri yüksek ve altısının (%13,6) IgA değeri -2SD'nin altındaydı. İmmünoglobulin A değeri düşük olan altı hastanın ikisinde selektif IgA eksikliği vardı (IgA<6 mg/dl). Kırk hastanın tanıdaki IgG değerine ulaşıldı. Bu 40 hastanın 28'inin (%70) IgG değeri normal, sekizinin (%20) IgG değeri düşük ve dördünün (%10) IgG değeri yüksekti. Tanıda IgM değerine ulaşılan 39 hastanın 29'unun (%74,4) IgM değeri normal, yedisinin (%17,9) IgM değeri düşük ve üçünün (%7,7) IgM değeri yüksekti. Otuz dokuz hastanın tanıdaki IgE değerine ulaşıldı. Bu 39 hastanın 29'unda (%74,4) IgE değeri normal, ikisinde (%5,1) IgE değeri düşük ve sekizinde (%20,5) IgE değeri yüksekti.

Tedavi başlanmadan 33 hastanın lenfosit alt gruplarına bakıldığı görüldü. CD3 sayısına ulaşılan 33 hastanın 24'ünde (%72,7) CD3 sayısı normal, yedisinde (%21,2) CD3 sayısı düşük ve ikisinde (%6,1) CD3 sayısı yüksekti. Yirmi sekiz hastanın (%84,8) CD4 sayısı normal ve beş hastanın (%15,2) CD4 sayısı düşüktü. CD8 sayısına ulaşılan 33 hastanın 25'inde (%75,7) CD8 sayısı normal, altısında (%18,2) CD8 sayısı

düşük ve ikisinde (%6,1) CD8 sayısı yüksekti. CD16-56 sayısının 27 hastada (%81,8) normal, beş hastada (%15,2) düşük ve bir hastada (%3) yüksek olduğu görüldü. Yirmi bir hastada (%63,6) CD19 sayısı normal ve 12 hastada (%36,4) CD19 sayısı düşüktü.

Otuz beş hastanın NBT testi sonucuna ulaşıldı. Otuz beş hastanın 34'ünde (%97,1) NBT testi %100'dü. Kronik granülomatöz hastalık tanısı alan bir hastada (%2,9) NBT testinin düşük saptandığı görüldü.

Kırk yedi hastanın sekizine çalışma başlamadan önce klasik Sanger dizileme çalışması ve NGS ile monogenik hastalık tanısı konulduğu için 39 hastaya WES yapıldı. Otuz altı hastada (%76,6) SLC29A3 (*Solute carrier family 29 member 3*), 35 hastada (%74,5) NLRP6 (*NLR family pyrin domain containing 6*), 25 hastada (%53,2) MEFV, 21 hastada (%44,7) IL1RL1 (*Interleukin 1 receptor-like 1*), yedi hastada (%14,9) DUOX2 (*Dual oxidase 2*), altı hastada (%12,8) IL10RA, beş hastada (%10,6) SLC9A3, dört hastada (%8,5) FCGR2A (*Fc fragment of IgG receptor IIa*), üç hastada (%6,4) MYO5B (*Myosin VB*), üç hastada (%6,4) NOX1 (*NADPH oxidase 1*), iki hastada (%4,3) SLC37A4, iki hastada (%4,3) NOD2 (*Nucleotide-binding oligomerization domain protein 2*), iki hastada (%4,3) SLC26A3 (*Solute carrier family 26 member 3*), iki hastada (%4,3) STXBP3 (*Syntaxin binding protein 3*), iki hastada (%4,3) TRIM22, bir hastada (%2,1) CYBA, bir hastada (%2,1) DOCK8 (*Dedicator of cytokinesis 8*), bir hastada (%2,2) IKZF2 (*Ikaros family zinc finger 2*), bir hastada (%2,1) IL33 (*Interleukin 33*), bir hastada (%2,1) IRAK1 (*Interleukin 1 receptor-associated kinase 1*), bir hastada (%2,1) LIG1 (*DNA ligase 1*), bir hastada (%2,1) LRBA, bir hastada (%2,1) NFAT5 (*Nuclear factor of activated T cells 5*), bir hastada (%2,1) NFKB2 (*Nuclear factor kappa B subunit 2*), bir hastada (%2,1) NLRP2 (*NLR family, pyrin domain containing 2*), bir hastada (%2,1) NLRP12 (*NLR family, pyrin domain containing 12*), bir hastada (%2,1) RNF186 (*Ring finger protein 186*), bir hastada (%2,1) TMPRSS6 (*Transmembrane protease, serine 6*), bir hastada (%2,1) TRAF3 (*TNF receptor associated factor 3*), bir hastada (%2,1) XIAP ve bir hastada (%2,1) ZNF300 (*Zinc finger protein 300*) geninde varyant saptandı. Hastalarda bulunan varyantlar Tablo 4.2.'de verilmiştir. Hastalarda SLC29A3, NLRP6, IL1RL1 ve FCGR2A genlerinde bulunan varyantlar aynı varyantlardır. Ancak diğer genlerde bulunan farklı varyantlar da Tablo 4.2.'de verilmiştir. DOCK8 geninde exon 1-10'u kapsayan homozigot delesyon ve LRBA geninde exon 3-4'ü kapsayan homozigot

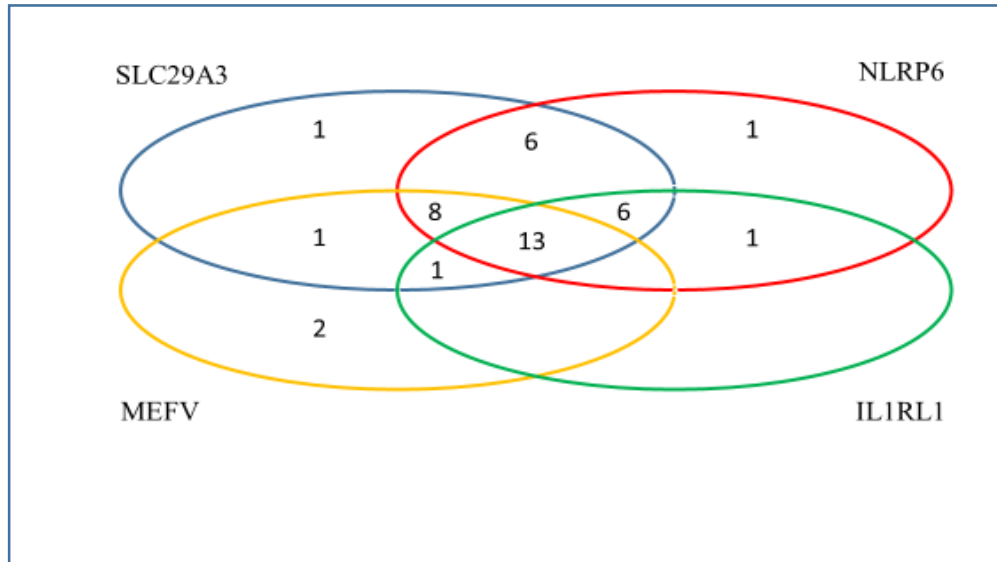
delesyon saptanmıştır. Çalışmada en sık saptanan varyantların birlikteliği Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Genlerdeki varyantlar.

Gen	c. DNA gösterimi	Protein gösterimi	Kalıtım	Hasta sayısı (yüzdesi)
SLC29A3	c.480_481delTGinsCA	p.V161I	OR	36 (%76,6)
NLRP6	c.1082_1083delATinsT C	p.Y361F	-	35 (%74,5)
MEFV	c.2080A>G	p.M694V	OR	25 (%53,2)
	c.2040G>C	p.M680I		
IL1RL1	c.1501_1502delCAins AG	p.Q501R	-	21 (%44,7)
DUOX2	c.4298T>A	p.I1433N	OR	7 (%14,9)
	c.4301_4302insGCCA GTGGTTGGCTGGCT CCACCA	p.Q1434_E1435insPVVGLHQL		
	c.462G>A	p.R154R		
	c.1621C>T	p.R541W		
	c.2182G>A	p.A728T		
	c.3042G>A	p.A1014A		
	c.1060C>T	p.R354W		
IL10RA	c.4485C>T	p.F1495F	OR	6 (%12,8)
	c.G477A	p.Trp.159X		
	c.781C>T	p.R261W		
	c.499T>C	p.Tyr167His, chr11:117993372		
	c.884C>T	p.P295L		
	c.330C>G	p.N110K		
SLC9A3	c.499T>C	p.Y167H	OR	5 (%10,6)
	c.1954A>G	p.I652V		
	c.412G>A	p.G138S		
	c.1471A>G	p.I491V		
FCGR2A	c.2475-7C>T		OR/OD	4 (%8,5)
	c.184_185delCAinsTG	p.Q62W		
MYO5B	c.5094_5095delCTinsG C	p.L1698_L1699delinsLL	OR	3 (%6,4)
	c.5108T>C	p.V1703A		
	c.2645G>A	p.R882Q		
NOX1	c.967G>A	p.D323N	-	3 (%6,4)
	c.109G>A	p.D37N		
	c.749G>A	p.R250Q		
NOD2	c.3019dupC	p.L1007fs*2	-	2 (%4,3)
	c.160G>A	p.E54K		
	c.2051G>A	p.R684Q		
SLC37A4			OR	2 (%4,3)
SLC26A3	c.405G>A	p.M135I	OR	2 (%4,3)
	c.295G>A	p.D99N		
STXBP3	c.635A>T	p.E212V	-	2 (%4,3)
	c.1373C>T	p.P458L		
TRIM22	c.962G>A	p.R321K	-	2 (%4,3)
	c.774G>A	p.R258R		
CYBA	c.74G>A	p.Gly25Asp	OR	1 (%2,1)
DOCK8			OR	1 (%2,1)

IKZF2	c.971T>G	p.V324G	-	1 (%2,1)
IL33	c.154A>G	p.M52V	-	1 (%2,1)
IRAK1	c.1106G>A	p.G369E	-	1 (%2,1)
LIG1	c.928G>A	p.D310N	OR	1 (%2,1)
LRBA			OR	1 (%2,1)
NFAT5	c.152A>C	p.K51T	-	1 (%2,1)
NFKB2	c.1832G>A	p.Arg611Gln	OD	1 (%2,1)
NLRP2	c.11C>T	p.S4L	-	1 (%2,1)
NLRP12	c.79_81delAAG	p.K27del	OD	1 (%2,1)
RNF186	c.151C>T	p.R51W	-	1 (%2,1)
TMPRSS6	c.1842-3_1842-2delCA		OR	1 (%2,1)
	c.1842-7A>C			
TRAF3	c.763delC	p.R255fs*13	-	1 (%2,1)
XIAP	c.518G>A	p.Trp173Ter	XR	1 (%2,1)
ZNF300	c.604G>A	p.V202I	-	1 (%2,1)

OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant, XR: X'e bağıl resesif.



**Şekil 4.2.** En sık saptanan varyantların birlikteliği. (Şekildeki sayılar, hasta sayılarını göstermektedir.)

Yirmi yedi hastada homozigot, sekiz hastada heterozigot ve bir hastada birleşik heterozigot olmak üzere hastaların çoğunda (36/47, %76,6) SLC29A3 geninde klinik önemi bilinmeyen bir varyant (c.480\_481delTGinsCA, p.V161I) saptandı. SLC29A3 geninde homozigot varyant saptanan 27 hastanın 25'inde NLRP6, 18'inde MEFV, 15'inde IL1RL1, dördünde FCGR2A, dördünde DUOX2, üçünde MYO5B, ikisinde IL10RA, ikisinde NOD2, ikisinde SLC9A3, ikisinde SLC26A3, ikisinde STXBP3, ikisinde TRIM22, birinde IKZF2, birinde IRAK1, birinde LIG1, birinde NFAT5,

birinde NOX1, birinde PIK3CD, birinde TMPRSS6 ve birinde TRAF3 geninde varyant saptandı.

SLC29A3 geninde varyant olup NLRP6, MEFV ve IL1RL1 genlerinde varyant olmayan bir hastada IL10RA geninde de varyant olduğu saptandı. MEFV geninde varyant olup SLC29A3, NLRP6 ve IL1RL1 genlerinde varyant olmayan iki hastanın birinde LRBA ve diğerinde XIAP geninde de varyant olduğu saptandı. NLRP6 geninde varyant olup SLC29A3, MEFV ve IL1RL1 genlerinde varyant olmayan bir hastada NLRP2 geninde de varyant olduğu saptandı. NLRP6 ve IL1RL1 genlerinde varyant olup SLC29A3 ve MEFV genlerinde varyant olmayan bir hastada DUOX2 ve NLRP12 genlerinde de varyant olduğu saptandı.

Saptanan varyantların Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği'nin (IUIS) en son primer immün yetmezlik sınıflamasında tanımlanan genlere göre çalışmamızda sırasıyla en sık otoinflamatuar hastalıklar (SLC29A3, MEFV, NOD2, TRIM22, NLRP12), immün disregülasyon hastalıkları (IL10RA, LRBA, XIAP, NFAT5), konjenital fagosit sayı ve fonksiyon defektleri (SLC37A4/G6PT1, CYBA), kombine immün yetmezlikler (DOCK8, IKZF2), doğal immün sistem bozuklukları (IRAK1, TRAF3) ve primer antikor eksiklikleri (NFKB2, PIK3CD) ile ilgili genlerde varyant saptandı. Bir hastada da sendromik kombine immün yetmezlikler (LIG1) ile ilgili bir gende varyant saptandı.

Çalışmamızda 17 hastada (%36,2), erken başlangıçlı İBH'ye neden olabilecek monogenik neden saptandı. Bu hastaların sekizi (%47,1) WES yapılmadan tanı alan hastalardı. Dokuz hasta FMF, iki hasta glikojen depo hastalığı tip 1b, bir hasta KGH, bir hasta XIAP defekti, bir hasta DOCK8 defekti, bir hasta IL10 reseptör alfa defekti, bir hasta LRBA eksikliği ve bir hasta NFKB2 eksikliği tanısı aldı. NLRP12'de saptanan varyant patojenite skorları desteklemediğinden ve hastanın kliniği daha önce tanımlanan vakalarla net örtüşmediğinden monogenik neden olarak değerlendirilmedi, varyantın hastanın bağırsak inflamasyonuna katkı sağlamış olabileceği düşünüldü.

Monogenik neden saptanan 17 hastanın altısı (%35,3) kız, 11'i (%64,7) erkekti. On hastada (%58,8) Crohn hastalığı, beş hastada (%29,4) ülseratif kolit ve iki hastada (%11,8) indeterminate kolit vardı. Beş hastada (%29,4) semptomların altı yaşından sonra başladığı ve dokuz hastanın (%52,9) altı yaşından sonra İBH tanısı aldığı görüldü. Monogenik neden saptanan hastaların yaş ortalaması  $6,7 \pm 4,7$  yıl, semptom



başlama yaşı ortancası 18 ay (IQR 3-87) ve İBH tanı yaşı ortancası 6,1 yıldır (IQR 1,2-7,8). Monogenik neden saptanmayan hastaların yaş ortalaması  $8,2 \pm 4$  yıl, semptom başlama yaşı ortancası 36 ay (IQR 11,5-72) ve İBH tanı yaşı ortancası 3,6 yıldır (IQR 1,5-6,3). Monogenik neden saptanan hastalar ve monogenik neden saptanmayan hastalar arasında semptom başlama yaşı, İBH tanı yaşı, tanıdaki sedimentasyon, CRP ve fekal kalprotektin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Monogenik neden saptanan 17 hastanın 11'inde (%64,7) anne-baba arasında akrabalık varken, monogenik neden saptanmayan 30 hastanın dokuzunda (%30) anne-baba arasında akrabalık vardı. Anne-baba arasındaki akrabalık oranı, monogenik neden saptanan hastalarda daha yüksekti ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,021$ ). Monogenik neden saptanan 17 hastanın ikisinin (%11,8) ve monogenik neden saptanmayan 30 hastanın beşinin (%16,7) soygeçmişinde İBH olduğu saptandı. Çalışmada perianal apse ile prezente olan altı hastanın dördünde, perianal fistül ile prezente olan beş hastanın dördünde ve perianal ülser ile prezente olan hastada monogenik neden saptandı. Monogenik neden saptanan 17 hastanın dördünde (%23,5) perianal apse, dördünde (%23,5) perianal fistül ve birinde (%5,9) perianal ülser olduğu görüldü. Perianal apse ve perianal fistül ile prezente olan bir hastada IL10 reseptör defekti, bir hastada XIAP defekti ve iki hastada FMF saptandı. Perianal ülser ile prezente olan hasta, GDH tip 1b tanısı aldı. DOCK8 defekti, IL10 reseptör defekti ve LRBA eksikliği tanısı alan üç hastaya hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapıldı. XIAP defekti olan hastaya HKHN planlandı ancak hasta enfeksiyon nedeniyle exitus oldu.

Çalışmada İBH nedeniyle biyolojik ajan alan 13 hasta vardı. Bu 13 hastanın hepsinde (%100) SLC29A3 geninde varyant olduğu görüldü. Biyolojik ajan almayan 34 hastanın 23'ünde (%67,6) SLC29A3 geninde varyant saptandı. Biyolojik ajan alan hastaların SLC29A3 geninde varyant oranının, biyolojik ajan almayanlara göre daha yüksek saptandığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,021$ ). Biyolojik ajan alan 13 hastanın 10'unda (%76,3) ve biyolojik ajan almayan 34 hastanın 15'inde (%44,1) MEFV geninde varyant saptandı. Biyolojik ajan alan hastaların MEFV geninde varyant oranının, biyolojik ajan almayanlara göre daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,044$ ). Biyolojik ajan alan

hastalarda bulunan varyantlar, biyolojik ajan almayan hastalarla karşılaştırmalı olarak Tablo 4.3.'de verilmiştir.

Çalışmada ülseratif kolit tanısı olan iki hastaya kolektomi yapıldığı saptandı. Hastalar kolektomi öncesi biyolojik ajan (önce infliksimab, sonra adalimumab) almıştı. Kolektomi yapılan iki hastada da SLC29A3, NLRP6 ve MEFV genlerinde varyant olduğu saptandı. Bu varyantlar dışında hastaların birinde FCGR2A ve DUOX, diğerinde IL1RL1 geninde varyant saptandı.

**Tablo 4.3.** Biyolojik ajan alan ve almayan hastalardaki varyantların karşılaştırılması.

Gen	Biyolojik ajan alan hastalar (n=13)	Biyolojik ajan almayan hastalar (n=34)
SLC29A3	13 (%100)	23 (%67,6)
NLRP6	12 (%92,3)	23 (%67,6)
MEFV	10 (%76,9)	15 (%44,1)
IL1RL1	8 (%61,5)	13 (%38,2)
FCGR2A	3 (%23,1)	1 (%2,9)
IL10RA	3 (%23,1)	3 (%8,8)
DUOX2	2 (%15,4)	5 (%14,7)
SLC9A3	2 (%15,4)	3 (%8,8)
SLC26A3	1 (%7,7)	1 (%2,9)
STXBP3	1 (%7,7)	1 (%2,9)
TRIM22	1 (%7,7)	1 (%2,9)
IKZF2	1 (%7,7)	0
IRAK1	1 (%7,7)	0
NFAT5	1 (%7,7)	0

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Monogenik Nedenler

İnflamatuvar bağırsak hastalığının başlangıç yaşı, altta yatan monogenik bir neden olması açısından önemlidir. Altı yaşından önce başlayan VEO-IBD'li hastalarda altta yatan monogenik bir neden olma olasılığı daha yüksektir. Literatürde VEO-IBD'si olan hastalarda %0 ile %33 arasında monogenik bir neden saptanmıştır (5). Ancak altı yaşından sonra prezente olan İBH hastalarında da altta yatan monogenik nedenler olabilmektedir (75-77). Monogenik neden saptama olasılığını artırmak için çalışmamıza sadece VEO-IBD hastalarını değil, 10 yaşından önce prezente olan erken başlangıçlı İBH olan hastalar dahil edilmiştir.

Kanada'da 0-18 yaş arası İBH tanısı alan 1005 hastaya WES yapılan bir çalışmada, hastaların %3'ünde (31 hasta) altta yatan monogenik bir neden saptanmıştır. Bu çalışmada semptomların iki yaşından önce başlaması, monogenik İBH ile ilişkili bulunmuştur (78). Semptom başlama yaşı iki yaşından küçük olup infantil başlangıçlı İBH tanısı olan 62 hastaya hedeflenmiş yeni nesil dizileme (*Next-generation sequencing*=NGS) yapılan başka bir çalışmada hastaların %31'inde altta yatan monogenik neden saptanmıştır. Bu çalışmada anne-baba arasında akrabalık olması ve semptom başlama yaşının altı aydan önce olması monogenik İBH ile ilişkili bulunmuştur (76). Bizim 0-10 yaş arası İBH tanısı alan 47 hastayla yaptığımız çalışmamızda hastaların %36,2'sinde monogenik neden saptandı. Literatürden farklı olarak monogenik neden saptanan hastalar ve monogenik neden saptanmayan hastalar arasında semptom başlama ve İBH tanı yaşları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Literatürle benzer şekilde bizim çalışmamızda da anne-baba arasında akrabalık olması, monogenik İBH ile ilişkili bulundu. Monogenik neden saptanan hastalarda anne-baba arasında akrabalık oranı %64,7 ve monogenik neden saptanmayan hastalarda anne-baba arasında akrabalık oranı %30 saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,021$ ). Altta yatan monogenik neden olmayan İBH'de de ailede İBH hastalarının olabileceği bilinmektedir. Literatürde ailede İBH olması, monogenik İBH için özgül bulunmamıştır (5). Bizim çalışmamızda da monogenik neden saptanan hastaların %11,8'inin, monogenik neden saptanmayan hastaların ise %16,7'sinin soygeçmişinde İBH olduğu saptandı. Sadece VEO-IBD'de

değil erken başlangıçlı İBH’de de özellikle anne-baba arasında akrabalık varsa altta yatan monogenik bir neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda monogenik İBH’ye neden olabilecek genler olarak MEFV, SLC37A4, CYBA, XIAP, DOCK8, IL10RA, LRBA ve NFKB2 saptanmıştır. NFKB2 geni, NASPGHAN ve ESPGHAN’ın makalelerinde monogenik İBH genleri arasında tanımlanmamıştır (3, 5).

NFKB2 eksikliği, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, alopesi ve endokrinopatiler ile prezente olan otozomal dominant kalıtılan, YDİY’ye neden olan bir primer immün yetmezlik hastalığıdır (15). Klasik NFKB yolağı, genelde proinflamatuvar genleri indükleyen transkripsiyon faktörleridir ve bu genlerin aktivasyonunu düzenler. Kontrolsüz NFKB aktivitesi, bağırsaklarda inflamasyona neden olabilir. Klasik olmayan NFKB yolağı, NFKB2 gen ürünlerini de içeren immün sistem için çok önemli genleri ve RelB’nin nükleer birikimini düzenler. Klasik olmayan yolak, İBH’de inflame kolonda klasik RelA aktivitesini artırarak bağırsak patolojilerini ağırlaştırır (79). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) NFKB2, İBH’ye duyarlılık için aday genlerden biri olarak tanımlanmıştır (80). Erken başlangıçlı ishali olup konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen 17 yaşından küçük 108 çocuğa NGS yapılmış ve sekiz aylıkken kanlı gaita ile prezente olan bir kız hastada NFKB2 geninde mutasyon saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda NFKB2 geninde heterozigot mutasyon saptanan kız hasta, beş buçuk yaşındayken karın ağrısı ve gaitada aralıklı kan ile prezente olmuş ve altı yaşındayken ülseratif kolit tanısı almıştır. Selektif IgA eksikliği, Coombs negatif hemolitik anemi, makrotrombositopeni, hipotiroidi, büyüme geriliği ve hepatosplenomegalisi de olan hastanın çalışmamız tamamlandıktan sonra izleminde perianal apsesi de oluşmuştur.

Çalışmamızda en sıklıkla saptanan monogenik neden FMF’dir (%19,1). Ailevi Akdeniz Ateşi, tekrarlayan ateş, serözit ve inflamasyonla prezente olan, vaskülite ve İBH’ye yatkınlık yapan otoinflamatuvar bir hastalıktır. Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (*International Union of Immunological Societies*), FMF’i otoinflamatuvar hastalıkların altında, inflamazomu etkileyen defektler grubunda bir immün yetmezlik olarak kabul etmiştir (15). MEFV geni, 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunur ve pirin proteinini kodlar (82, 83). Pirin, spesifik bir patern tanıma reseptörü [*pattern recognition receptor* (PRR)] gibi hareket ederek inflamazom

adaptörü ASC'ye (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*) bağlanarak kaspaz-1'i aktive eder. İnflamazomun bir parçası olan pirin, inflamatuvar bir sitokin olan IL-1 $\beta$  ve IL-18'i aktive eder. MEFV genindeki fonksiyon kazandırıcı mutasyonları sonucu, inflamasyonun sonlanamamasına bağlı olarak FMF semptomları görülür (84, 85). MEFV geninde bugüne kadar tanımlanmış 385'den fazla varyant vardır (82, 86-88). Bu varyantların çoğunun net bir patojenik rolü yoktur ve 112'si VUS [*variants of unknown significance (önemi bilinmeyen varyantlar)*] olarak sınıflandırılmıştır. Ailevi Akdeniz Ateşi, klasik olarak otozomal resesif bir hastalıktır ve etkilenen bireylerde MEFV geninde biallelik patojenik mutasyonlar bulunur. Ancak FMF tanı kriterlerini karşılayan bireylerin yaklaşık olarak %10-20'sinde MEFV mutasyonu gösterilmemiştir. Bu durumun FMF benzeri bir hastalık mı yoksa henüz tanımlanamayan genetik varyantlara sahip gerçek FMF mi olduğu tartışmalıdır (86, 89). Ayrıca heterozigot MEFV mutasyonu olan hastaların da FMF fenotipi eksprese edebildiği bilinmektedir. Bununla birlikte MEFV geninde tek bir varyant saptananların yüzde 90'ından fazlası asemptomatiktir.

IL-1 $\beta$ , IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) alfa İBH'deki inflamasyondan sorumludur. İnterlökin-1 $\beta$  seviyesi İBH şiddetiyle ilişkilidir (90). NLRP3 inflamazom aktivitesindeki azalmanın bağırsak inflamasyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni NLRP3 inflamazom aktivitesindeki azalmanın IL-1 $\beta$ 'de azalmaya neden olması ve IL-1 $\beta$  seviyesinin bağırsak inflamasyonu için önemli olması olabilir. Burada görev alan CARD-8, NLRP3 inflamazomunu inhibe eden bir proteindir. CARD8'deki fonksiyon kaybı mutasyonlarının, NLRP3 inflamazom aktivitesinde ve IL-1 $\beta$  üretiminde artışa neden olarak İBH'ye neden olduğu gösterilmiştir. CARD8'in kaybına ikincil gelişen NLRP3 inflamazom aktivitesinde artış, İBH'ye neden olabilir ve bu şekilde gelişen İBH, sadece IL-1 $\beta$  inhibisyonu içeren tedavilere yanıt verir (90, 91). Sonuç olarak NLRP3 bölgesinin İBH'ye yakınlıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. NLRP3 geninin proteini olan kriyopirin, inflamazomun parçalarından biridir ve pirin ile aynı sinyal yolağında rol alır. Pirinin, kriyopirinin aktivasyonunu düzenleyici rolü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle pirini etkileyen mutasyonlar eğer işlev kaybına yol açarsa, pirinin kriyopirini düzenleyici fonksiyonunun kaybolmasına ve kriyopirin aktivasyonuna neden olabilir (87, 92). Bu nedenle MEFV, İBH'ye duyarlılık geni olarak kabul edilebilir. 2009'da hastanemizde

yapılan bir çalışmada ortalama yaşı 13 yıl (0,6-16) olan 33 İBH tanısı olan çocukta MEFV mutasyonuna bakılmış ve bakılan 66 allelin 17'sinde (%25,7) varyant saptanmıştır. Yedi hasta (%21,2) FMF tanısı almış ve bu oran toplumdaki FMF prevalansına (1/1000) göre yüksek bulunmuştur. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan ve almayan hastalar arasında demografik ve laboratuvar bulgular, büyüme parametreleri, ekstraintestinal belirtiler ve immüno-supresif tedaviler açısından fark saptanmamıştır (93). Bizim çalışmamızda ise MEFV varyant oranı %53,2 ve FMF tanı oranı %19,1'dir. Ailevi Akdeniz Ateşi tanı oranı önceki çalışmayla benzer olmasına rağmen MEFV varyant oranının iki katından yüksek olması, MEFV varyantlarının erken yaşlardan itibaren bağırsak inflamasyonuna yatkınlığa neden olabileceğini düşündürmektedir. 2013'te ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ortalama yaşı  $7.5 \pm 3.4$  yıl olan 78 FMF hastasından dışkıda mukusla karışık kan, kronik ishal, FMF ile uyumsuz karın ağrısı ve/veya anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları veya perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorları pozitif olan 20'sine kolonoskopi yapılmış ve çalışmaya dahil edilen 78 FMF hastasından 12'si (%15,4) İBH tanısı almıştır. Genel popülasyondaki İBH'ye göre FMF olan hastalarda İBH'nin daha sık olduğu gösterilmiştir (94). Bu da MEFV varyantlarının İBH'ye duyarlılığı artırdığını düşündürmektedir. Literatürde FMF hastalarında görülen İBH daha çok Crohn hastalığıdır (90, 93). Literatürle uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da FMF tanısı alan hastaların %55,6'sında Crohn hastalığı saptanmıştır.

Çalışmamızda iki hasta GDH tip 1b tanısı almıştır. Glikojen depo hastalığı tip1b, kromozom 11q23.3'te bulunan SLC37A4 genindeki mutasyonların neden olduğu, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Hastalarda SLC37A4'te 100'den fazla patojenik varyant tanımlanmıştır. Çoğunluğu hatalı (*missense*) ve protein üretimi yapılamayan ya da eksik yapılan (*nonsense*) mutasyonlardır, ancak önemli sayıda delesyon ve insersiyon mutasyonları da görülür. Mutasyonlar, glukoz 6 fosfatın sitoplazmadan endoplazmik retikuluma taşınmasını sağlayan glukoz-6-fosfat translokaz eksikliğine neden olur. Glukoz-6-fosfat translokaz, nötrofil homeostazında ve işlevinde rol aldığı için GDH tip 1b'de nötrofopeni ve nötrofil fonksiyon bozukluğu görülebilir. Bunların da ağır enfeksiyonlara ve İBH'ye yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. Glikojen depo tip1b'de görülen İBH, Crohn hastalığına benzer olup hastalarda ateş, ishal, perioral ve anal ülserler görülebilir (28-30). Bizim çalışmamızda

da GDH tip 1b tanısı alan iki hastadan biri ishal, diğeri ishal ve perianal ülser ile prezente olup Crohn hastalığı tanısı almıştır.

Çalışmamızda bir hasta KGH tanısı almıştır. Kronik granüloamatöz hastalık CYBB genindeki X'e bağlı mutasyonlar ile CYBA, CYBC1, NCF1, NCF2 ve NCF4 genlerindeki otozomal resesif mutasyonlara bağlı oluşur. Hastalık, fagosit oksidazı oluşturan fagosit NADPH oksidaz kompleksindeki kusurlardan kaynaklanır. Bu kusurlar, fagositlerin belirli patojenleri yok edememesine neden olur. Hastalarda tekrarlayan, yaşamı tehdit eden bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ve granülom oluşumu görülür (15, 95, 96). Literatürde bir çalışmada KGH tanısı olan 20 hastanın dokuzunda (%45) İBH saptanmıştır, hastaların en sık prezentasyonu kronik ishal olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki hastaların gastrointestinal semptomlarının başlama yaşı ortancası 16 yıldır (3,2-42) (97). Başka bir çalışmada KGH tanısı olan 140 hastanın 46'sında (%32,8) İBH saptanmış ve karın ağrısı en sık prezentasyon olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise gastrointestinal semptomların başlama yaşı ortancası beş yıl (10 ay-30 yaş) olup X'e bağlı kalıtılan KGH'de otozomal resesif kalıtılan hastalara göre daha sık İBH tanımlanmıştır (98). Literatürde KGH'ye eşlik eden İBH'nin hem Crohn hastalığı hem ülseratif kolit özellikleri gösterebileceği belirtilmekle birlikte Crohn hastalığına benzer hastalar daha çok tanımlanmıştır (95, 96, 98). Bizim hastamız 18 aylık kronik ishalle prezente olup beş buçuk yaşında Crohn hastalığı tanısı almıştır. Hastada otozomal resesif kalıtılan CYBA geninde homozigot mutasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda bir hasta XIAP eksikliği tanısı almıştır. XIAP eksikliği (X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom tip 2), kromozom Xq25 üzerinde bulunan XIAP genindeki mutasyonların neden olduğu primer bir immün yetmezliktir. Epstein-Barr virüsü enfeksiyonuna karşı anormal bir immün yanıt ile karakterizedir. Hastalarda EBV enfeksiyonuna bağlı B hücresi lenfoproliferasyonu olur ve hastalar EBV kaynaklı hemofagositik lenfohistiyositoz, rekürren splenomegali, hepatit, kolit ve Crohn hastalığının özelliklerini gösteren İBH ile prezente olabilirler (15, 99). Daha önce XIAP eksikliğinde kolit görülebildiği bilinmesine rağmen 2011 yılına kadar hastalarda İBH tanımlanmamıştır. İlk kez 2011'de perianal apse ve proktit ile prezente olup izleminde Crohn hastalığı benzeri pankolit ve kolokütanöz fistül gelişip kolostomi açılan 18 aylık erkek hastada XIAP eksikliği gösterilmiş ve HKHN ile

gastrointestinal hastalığın düzeldiği belirtilmiştir. Bu nedenle XIAP'taki mutasyonun İBH'yi de tetiklediğini düşünülmüştür (35). Hastalığa neden olan mutasyonların çoğu, protein ekspresyonunun tamamen kaybına yol açan mutasyonlardır. Bununla birlikte, hipomorfik hatalı ve anlamsız mutasyonlar da bildirilmiştir (99). XIAP proteini, nükleotid bağlama ve NOD1 ve NOD2 reseptör sinyali için gereklidir. NOD2 yolağı, bağırsak immünitesi ve Crohn hastalığına duyarlılık için kritiktir. XIAP eksikliğinde, NOD2 yolağındaki sinyal iletiminin bozulmasına bağlı olarak İBH geliştiği düşünülmektedir (100, 101). Literatürde hastaların %17-26'sında İBH görüldüğü bildirilmiştir (99, 100). XIAP eksikliği, çoğunlukla çocukluk çağında ve özellikle erkek çocuklarda, yaşamın ilk aylarında prezente olan bir hastalıktır (99). X'e bağlı kalıtıldığı için XIAP eksikliği genelde erkeklerde görülmesine rağmen, XIAP geninde heterozigot mutasyon olan kız hastalarda da İBH tanımlanmıştır. Ayrıca sadece çocukluk çağında görülen İBH'de değil erişkin çağda başlayan ve ağır seyreden hem erkek hem kadın İBH olan hastalarda altta yatan XIAP eksikliğinin olabileceği belirtilerek bu hastalarda da XIAP eksikliğinin akılda tutulması önerilmiştir (102). Bizim çalışmamızda XIAP eksikliği tanısı alan erkek hastanın 40 günlükken ateş ve kronik ishali başlamış, izleminde perianal apse ve fistül gelişmiş ve hasta dokuz aylıkken Crohn hastalığı tanısı almıştır. Hastalığın küratif tedavisi olan HKHN, hastamız enfeksiyon nedeniyle exitus olduğu için yapılamamıştır.

Çalışmamızda bir hasta DOCK8 eksikliği tanısı almıştır. DOCK8 eksikliği, eozinofili, yüksek IgE seviyeleri, tekrarlayan kütanöz viral, fungal ve stafilokok enfeksiyonları, şiddetli atopi/alerjik hastalık ve kansere duyarlılık ile karakterize olan kombine bir immün yetmezliktir (15). DOCK8 eksikliği, kromozom 9p24.3'te yer alan DOCK8 genindeki otozomal resesif fonksiyon kaybı mutasyonlar sonucu DOCK8 proteininin ekspresyonunun azalmasına bağlı oluşur. DOCK8 mutasyonlarının çoğu DOCK8 allellerinden birinde veya her ikisinde görülen büyük delesyonlardır (103). 2012'de ülkemizden DOCK8 eksikliği saptanan bir hastada kronik ishal ve kolit, başka bir hastada da kronik karın ağrısı ve gaitada kan bildirilmiştir (104). 2017'de gözlemlere dayanarak enteropatinin neden olduğu kronik ishalin DOCK8 eksikliğinin belirgin bir özelliği olabileceği belirtilmiştir (105). Daha sonra IPEX benzeri kronik ishal ve kolit olan iki hastada DOCK8'in fonksiyon kaybı mutasyonları saptanmıştır. Bir hastada kronik ishalin 10 aylıkken, diğesinde beş



yaşındayken başladığı bildirilmiştir (106). Kanada’da 0-18 yaş arası İBH tanısı alan 1005 hastaya WES yapılan çalışmada, üç hastada DOCK8 eksikliği tanımlanmıştır (78). FOXP3 eksikliği olan farelerde, Treg hücre fonksiyonu yokluğunun, bağırsak kommensal mikrobiyotasına karşı mukozal toleransta bozulmaya yol açarak bağırsak mukozasında inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (107). DOCK8, Treg hücre homeostazında ve işlevinde önemli bir rol oynar. DOCK8 eksikliği, periferik kanda sayısı ve fonksiyonu azalmış Treg hücrelerine ve artmış otoantikor üretimine neden olur (108). Bunların sonucu olarak DOCK8 eksikliğinde İBH kliniği ortaya çıkıyor olabilir. DOCK8 eksikliğinin kesin tedavisi HKHN’dir (109). Bizim çalışmamızda DOCK8 eksikliği saptanan erkek hastanın yedi yaşındayken karın ağrısı başlamış ve hasta ülseratif kolit tanısı almıştır. Hastaya DOCK8 tanısı konulduktan sonra HKHN yapılmıştır.

Çalışmamızda bir hasta IL-10 reseptör alfa defekti tanısı almıştır. IL10, IL10RA ve IL10RB genlerinde otozomal resesif kalıtılan mutasyonlar sonucu oluşan IL-10 ve IL-10R eksikliklerinde İBH, folikülit, tekrarlayan solunum yolu hastalıkları, artrit ve lenfomaya yatkınlık görülebilir (3, 5, 15). İnterlökin-10 çeşitli hücreler tarafından salgılanan antiinflamatuvar bir sitokindir. İnterlökin-10’un reseptörü IL10R’ye bağlanması, proinflamatuvar gen ekspresyonunu sınırlar. Böylece aşırı proinflamatuvar yanıt baskılanır. İnterlökin-10 reseptörü, iki adet alfa (IL10R1) ve iki adet beta molekülünden (IL10R2) oluşur. IL10R1, IL-10 reseptörüne özgüdür ancak IL10R2, farklı sitokinlerin de reseptörlerinin alt birimidir. IL10R1, kromozom 11q’da bulunan IL10RA geni tarafından ve IL10R2 kromozom 21q’da bulunan IL10RB tarafından kodlanır (49, 110). İnterlökin-10 veya IL10R2 eksik farelerde ağır enterokolit görülmesi, IL-10’un bağırsaktaki inflamasyonu kontrol etmedeki kilit rol aldığını göstermiştir (111). 2009’da IL-10 reseptörlerini kodlayan IL10RA ve IL10RB genlerinin homozigot fonksiyon kaybı mutasyonlarının VEO-IBD’ye neden olduğu saptanmıştır. IL10RA ve IL10RB, VEO-IBD için tanımlanan ilk monogenik nedenlerdir. Hastalarda ağır enterokolit, folikülit ve perianal hastalık bildirilmiş ve HKHN yapılan bir hastada nakilden kısa süre sonra bulguların düzeldiği gösterilmiştir (49). Bizim çalışmamızda IL10RA defekti saptanan erkek hasta 10 aylıkken kanlı ishal, perianal apse ve fistül ile prezente olmuş, 15 aylıkken Crohn hastalığı tanısı almış ve hastaya 21 aylıkken HKHN yapılmıştır. Nakil sonrası kliniği düzelmiş ancak

izlemde tekrar ishal başlamış ve perianal lezyonlar oluşmuştur. Otuz iki aylıkken tekrar HKHN yapılan hasta şu an tedavisiz izlenmektedir.

Çalışmamızda bir hasta LRBA eksikliği tanısı almıştır. LRBA eksikliği, tekrarlayan enfeksiyonlar, İBH ve otoimmünite (idiyopatik trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, tip 1 diyabet vb.) ile prezente olan otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır (3, 15). Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4, T hücre aracılı immün yanıtın negatif regülatörü olarak görev yapan bir moleküldür, immün toleransı sağlar (11, 51). LRBA, CTLA4 ve diğer bağışıklık efektör moleküllerinin hücre içi trafiğini kontrol eder ve CTLA4'ü yıkımdan korur (54). LRBA genindeki mutasyonlar, immün disregülasyona yol açar (11, 112, 113). 2012'de VEO-IBD ve erken başlangıçlı İBH ile prezente olan hastalarda LRBA geninde mutasyon saptanmıştır. Kombine immün yetmezlik ya da YDİY hastalarında ve erken başlangıçlı kolit ve otoimmünite ile prezente olan çocuklarda LRBA eksiliğinin akılda tutulması önerilmiştir (112). Bizim çalışmamızda LRBA eksikliği saptanan erkek hastanın dokuz buçuk yaşındayken kronik ishali başlamış ve hasta 11 yaşındayken Crohn hastalığı tanısı almıştır. Otoimmün trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, oligoartiküler juvenil idiyopatik artrit ve granülomatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı da olan hastaya HKHN yapılmıştır.

## 5.2. Saptanan Diğer Varyantlar

Çalışmamızda saptanan diğer varyantlar değerlendirilmiştir.

Yirmi yedi hastada homozigot, sekiz hastada heterozigot ve bir hastada birleşik heterozigot olmak üzere hastaların çoğunda (36/47, %76,6) SLC29A3 geninde klinik önemi bilinmeyen bir varyant (c.480\_481delTGinsCA, p.V161I) saptandı. 1000 Genom Projesi'ne göre MAF: %0 (varyant sağlıklı bireylerde saptanmamıştır) ve ACGM klasifikasyonuna göre bilinmeyen öneme sahip varyant olduğu görüldü. Bu veri tabanlarına göre patojenitesinin yüksek olduğu düşünüldü.

SLC29A3 geni, kromozom 10q22.1'de yer alır. Bu gen, SLC29A3 veya *Equilibrative nucleoside transporter 3* olarak adlandırılan nükleozid taşıyıcısını kodlar. SLC29A3 proteini, nükleozidlerin, nükleobazların ve bunların analoglarının hücre içine alımında rol alır. SLC29A3 genindeki mutasyonlar masif histiyosit infiltrasyonunun neden olduğu kutanöz hiperpigmentasyon ve hipertrikoz,

hepatosplenomegali, kalp anomalileri, işitme kaybı ve hipogonadizm ile karakterize H sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Pigmentli hipertrikoz ve insüline bağımlı diyabet mellitus [*pigmented hypertrichosis with insulin-dependent diabetes mellitus (PHID)*] da bu lokustaki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir. İki hastalık da otozomal resesif kalıtılmaktadır (114-116). Ülkemizden bildirilen H sendromu tanısı olan 16 yaşındaki erkek bir hastada kombine immün yetmezlik bulgularına ek olarak ilerleyici dekstrüktif artropati, saf kırmızı hücre aplazisi, vitiligo, diyabet, çoklu otoantikör pozitifliği, lenfopeni, akut faz reaktanlarında artış, son timik göçmenler ve naif T hücrelerinde azalma ile efektör CD4+ T hücreleri ve inflamatuvar monositlerde artış gösterilmiştir. Fonksiyonel analizlerle H sendromundaki aşırı aktif inflamazom yolağının mitokondriyal ve lizozomal disfonksiyon ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (117).

Literatürde fare embriyogenezi sırasında merkezi sinir sistemi, göz, iç kulak ve gastrointestinal sistemde belirgin olmak üzere epitel dokularında SLC29A3 ekspresyonu gösterilmiştir (116). İnsan modelinde İBH-SLC29A3 ilişkisi henüz belirtilmemektedir. Gastrointestinal sistemde fare embriyogenezi sırasında SLC29A3 ekspresyonunun gösterilmiş olması, SLC29A3 mutasyonu olan hastalarda otoinflamatuvar ve otoimmün bulguların görülmesi ve hastalarımızın çoğunda SLC29A3 geninde varyant saptanması, SLC29A3 genindeki varyantların erken başlangıçlı İBH ile asosiyasyon gösterilebileceğini düşündürmektedir. Fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda SLC29A3 varyantı, biyolojik ajan alan hastalarda %100 ve biyolojik ajan almayan hastalarda %67,6 oranında saptanmıştır. MEFV geninde varyant saptanma oranı, biyolojik ajan alan hastalarda %76,3 ve biyolojik ajan almayan hastalarda %44,1'dir. Her iki varyant da biyolojik ajan alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Kliniğimizde İBH için genelde biyolojik ajan başlanmadan diğer immünsupresif tedavilerin verildiği göz önünde bulundurulduğunda biyolojik ajan alan hastaların kliniğinin biyolojik ajan almayan hastalara göre daha ağır olduğu düşünüldü. Biyolojik ajan ihtiyacı olan hastalarda SLC29A3 ve MEFV varyantlarının daha fazla saptanması, bu varyantların İBH kliniğinin daha ağır seyretmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

On yedi hastada homozigot ve 18 hastada heterozigot olmak üzere hastaların çoğunda (35/47, %74,5) NLRP6 geninde varyant (c.1082\_1083delATinsTC, p.Y361F) saptandı. 1000 Genom Projesi'ne göre MAF: %0,78 ve ACGM klasifikasyonuna göre bilinmeyen öneme sahip varyant olduğu görüldü. Bu veri tabanlarına göre patojenitesinin yüksek olduğu düşünüldü.

NLRP6 geni, 11p15.52'de yer alır (118). Nükleotid bağlama alanının, lösün bakımından zengin tekrar içeren doğal immün sistem reseptör ailesinin bir üyesi olan NLRP6, bağırsak inflamasyonunda ve enterik patojen enfeksiyonlarında bağırsak mikrobiyota homeostazını sağlar ve antibakteriyel bağışıklığı düzenler (119).

2011'de kolonik epitel hücrelerinde NLRP6 eksikliği olan farelerde IL-18 seviyesinin azaldığı ve fekal mikrobiyotanın değiştiği gösterilmiştir. NLRP6 inflamazom eksikliği olan farelerde spontan bağırsak hiperplazisi, inflamatuvar hücrelerde artış ve dekstran sodyum sülfat (DSS) ile indüklenen kimyasal kolitte alevlenme olduğu saptanmıştır. İnflamazom yolağında görevli NLRP6, ASC, kaspaz-1 ve IL-18 arasındaki dengenin bozulmasının İBH'ye zemin hazırlayabileceği veya İBH'ye neden olabileceği düşünülmüştür (120).

2015'te NLRP6'nın viral RNA'ya bağlanıp mitokondriyal antiviral sinyal proteini ile etkileşime girerek tip I/III IFN'ları ve IFN ile uyarılan genleri [*IFN-induced genes* (ISG)] indüklediği gösterilmiştir. Ensefalomiyokardit virüsüne (EMCV) maruz kalan NLRP6 -/- olan farelerde sağkalım kontrol farelere göre benzer bulunmuş ancak NLRP6 -/- olan farelerin gastrointestinal sisteminde artmış viral yük saptanmıştır. Norovirüs veya EMCV ile oral enfeksiyon durumunda ise NLRP6 -/- olan farelerde mortalite ve vireminin arttığı görülmüştür. Sonuç olarak NLRP6'nın ISG'leri indüklemek için bir viral RNA sensörü olarak işlev gördüğü ve bu işlevin özellikle gastrointestinal sistemde önemli olduğu gösterilmiştir (121).

NLRP6'nın özellikle gastrointestinal sistemde antibakteriyel ve antiinflamatuvar rol oynaması ve bağırsak mikrobiyotasını düzenlemesi, NLRP6 eksikliği olan farelerde bağırsak hiperplazisi, inflamasyon ve kolitte alevlenme gözlenmesi ve hastalarımızın çoğunda NLRP6 geninde varyant saptanması, NLRP6 genindeki varyantların erken başlangıçlı İBH ile asosiyasyon gösterilebileceğini düşündürmektedir. Fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir hastada homozigot ve 20 hastada heterozigot olmak üzere hastaların yaklaşık olarak yarısında (21/47, %44,7) IL1RL1 geninde varyant (c.1501\_1502delCAinsAG, p.Q501R) saptandı. 1000 Genom Projesi'ne göre MAF: %0 (varyant sağlıklı bireylerde saptanmamıştır) ve ACMG klasifikasyonuna göre olası benign (*likely benign*) olduğu görüldü. Ancak hastaların hepsinde aynı varyant olması ve literatürde IL1RL1'deki varyantların İBH ile ilişkilendirilmesi nedeniyle hastaların İBH kliniğine katkıda bulunabileceği düşünüldü.

IL1RL1 geni, kromozom 2q12.1'de yer alır (122). IL1RL1 proteini, Th2 ve mast hücrelerinde seçici olarak eksprese edilen bir IL-1 ailesi reseptörüdür. Yardımcı T hücreleri 2 ile ilişkili sitokinlerin üretimini sağlayan IL-33'ün biyolojik etkilerine aracılık eder (123). T hücrelerinde IL-33 sinyali, Treg yanıtını birkaç şekilde uyarır. Hem Treg hücrelerinin TGFB1 [*transforming growth factor, beta-1* (transforme edici büyüme faktörü beta-1)] aracılı farklılaşmasını artırır hem de inflame dokularda Treg hücrelerinin birikimi ve idamesi için gerekli sinyali sağlar. İnflamatuvar bağırsak hastalığının patogeneğinde önemli bir proinflamatuvar sitokin olan IL-23, IL-33 yanıtını inhibe ederek Treg yanıtını kısıtlar. 2014'te farelerde IL-33 reseptörü ST2'nin kolonik Treg hücrelerinde eksprese edildiği, Treg hücre fonksiyonunu ve inflamatuvar ortama adaptasyonu desteklediği gösterilmiştir. IL-33 ve IL-23 arasındaki dengenin, bağırsak immünite yanıtlarında kilit bir rol aldığı öne sürülmüştür (124).

Eozinofilik özofajitte özofagus dokusunda ve atopik dermatitte serumda IL-33 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. IL1RL1/ST2 ve IL33'teki genetik varyantlar eozinofilik özofajit ve atopik dermatitle ilişkilendirilmiştir (125). Crohn hastalığı tanısı olan 805 ve ülseratif kolit tanısı olan 816 hasta ile 752 kontrolün dahil edildiği bir çalışmada İBH ile IL33 ve IL1RL1 genlerindeki altı SNP'nin ilişkisi değerlendirilmiştir. IL33 ve IL1RL1'deki yaygın polimorfizmler ile İBH riski arasındaki ilişki saptanmıştır (126). Bizim hastalarımızda saptanan ILRL1 varyantının (c.1501\_1502delCAinsAG, p.Q501R) da erken başlangıçlı İBH oluşumuna katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda yedi hastada (%14,9) DUOX2 geninde farklı varyantlar saptandı. Kromozom 15q21.1'de yer alan DUOX2 geninin kodladığı protein olan DUOX2, bir glikoproteindir ve NADPH oksidaz ailesinin bir üyesidir (127).

İlkel bağırsak epitelinin doğuştan gelen savunma mekanizması, NADPH oksidaz (DUOX) tarafından hidrojen peroksit üretilmesidir. Bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık homeostazı arasındaki dengenin bozulduğu bir durum olan İBH'de en fazla indüklenen gen DUOX2'dir. İnflamatuvar bağırsak hastalığında mukozal bağırsak biyopsilerde IL-17C ekspresyonu gösterilmiştir. DUOX2'nin nadir fonksiyon kaybı varyantları ile serum IL-17C arasında da önemli asosiyasyon saptanmıştır. DUOX2 eksikliği olan farelerde bağırsakta IL-17C indüksiyonunda artış görülmüştür. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda yapılan mikrobiyota/konak gen ekspresyonu analizleri, IL-17C'nin gram-negatif bakteriler tarafından epitel aktivasyonu için bir belirteç olduğunu doğrulamıştır. DUOX2 varyantlarının IL-17C indüksiyonu üzerindeki etkisi araştırılmış ve DUOX2 İBH risk geni olarak saptanmıştır. DUOX2 varyantları ile Crohn hastalığı ve ülseratif kolit riski benzer bulunmuştur (128). DUOX2 ve NOX1, bağırsak epitelinin başlıca ROS kaynağıdır. Çok erken başlangıçlı İBH olan hastalarda DUOX2'nin bazı varyantları (c.4474G>A, p.Arg1211Cys; c.3631C>T, p.Arg1492Cys) saptanmış ve bu varyantların yetersiz ROS üretimine neden olarak VEO-IBD için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (129).

Bizim hastalarımızda DUOX2 geninde saptanan varyantlar, literatürde İBH'de tanımlanan varyantlardan farklıdır. DUOX2 geninde varyant saptanan yedi hastanın semptom başlama yaşı ortancası 42 aydır (3-108). Çalışmamızda saptanan varyantların da VEO-IBD ya da erken başlangıçlı İBH ile asosiyasyon gösterebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda dört hastada (%18,5) FCGR2A geninde varyant (c.184\_185delCAinsTG, p.Q62W) saptandı. 1000 Genom Projesi'ne göre MAF: %0 (varyant sağlıklı bireylerde saptanmamıştır) ve ACMG klasifikasyonuna göre bilinmeyen öneme sahip varyant (*uncertain significance*) olduğu görüldü.

FCGR2A geni, makrofajlar ve nötrofiller gibi fagositik hücrelerin yüzeyinde bulunan immünoglobulin Fc reseptör genleri ailesinin bir üyesini kodlar. Fagositoz ve immün komplekslerin temizlenmesinde görev alır (130, 131).

Ülseratif kolit tanısı olan 1384 hasta ve 3057 kontrolün dahil edildiği bir çalışmada FCGR2A genindeki bir SNP (H131R; rs1801274) ile ülseratif kolit arasında önemli bir asosiyasyon bulunmuş ve H131 varyantının ülseratif kolit için duyarlılık alleli olduğu saptanmıştır (132). Başka bir çalışmada ise FCGR2A'daki bir varyantın

(FCGR2A\*A519G) İBH'ye karşı koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir (133). Bizim çalışmamızda saptanan varyant, literatürde İBH ile ilişkilendirilenlerden farklıdır. Öneminin anlaşılması için fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda üç hastada (%6,4) MYO5B geninde farklı varyantlar saptandı. MYO5B geni, kromozom 18q21.1'de yer alır ve MYO5B proteini kodlar. MYO5B, RAB8 ve RAB11A dahil olmak üzere bazı GTPaz RAB proteinlerini bağlayan ve apikal plazma membran protein trafiğine dahil olan aktin filament bazlı bir motor proteindir (134). MYO5B ile ilişkili hastalıklar, mikrovillus inklüzyon hastalığı ve progresif familyal intrahepatik kolestazdır (135, 136). Literatürde İBH ile ilişkisi bildirilmemiştir. Ancak bağırsak üzerine etkisi tanımlandığı için anlamlı olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda üç hastada (%6,4) NOX1 geninde farklı varyantlar saptandı. NOX1 geni, kromozom Xq22.1'de yer alır ve NADPH oksidaz enzim ailesinin bir üyesini kodlar. NADPH oksidaz, bir elektronu NADPH'den oksijene aktararak süperoksit veya hidrojen peroksit üretilmesini sağlar (137).

DUOX2 ve NOX1, bağırsak epitelinin başlıca ROS kaynağıdır. Çok erken başlangıçlı İBH olan hastalarda NOX1'in bazı varyantları (c.988G>A, p.Pro330Ser; c.967G>A, p.Asp360Asn) saptanmış ve bu varyantların yetersiz ROS üretimine neden olarak VEO-IBD için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (129).

NOX1, kolon kript lümeninde yapısal olarak yüksek düzeyde ROS üretir. NOX1'deki varyantlar, epitel ve lümen patojenleri arasındaki kolonik kriptler içindeki fırçamsı kenar ROS'unu değiştirmektedir. 2018'de İBH hastalarında NOX1 geninde, ikisi gen ürününün tam fonksiyon kaybı ve ROS üretiminin kaybı ile ilişkili altı yeni varyant saptanmıştır. (138).

Çalışmamızda NOX1 geninde saptanan varyantlar, literatürde İBH ile ilişkilendirilenlerden farklıdır. Önemlerinin anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda iki hastada (%4,3) NOD2 geninde farklı varyantlar saptandı. NOD2, kromozom 16q12'de yer alır. Nod1/Apaf-1 ailesinin bir üyesidir ve iki CARD ve altı lösin bakımından zengin tekrar [*leucine-rich repeats (LRR)*] içeren bir proteini kodlar. Protein öncelikle periferik kan lökositlerinde eksprese edilir. Bakteri hücre

duvarı bileşeni muramil dipeptidi (MDP) tanıyarak ve NFkB proteinini aktive ederek hücre içi bakteriyel lipopolisakkaritlere karşı immün yanıtta rol alır (139).

NOD2'nin MDP ile aktivasyonunun dendritik hücrelerde otofajiyi indüklediği gösterilmiştir. NOD2 genindeki bazı varyantların Crohn hastalığı için duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir. NOD2'de duyarlılık varyantları saptanan Crohn hastalığı olan hastalardan alınan dendritik hücrelerin otofaji indüksiyonunda ve antijen sunumunda yetersiz olduğu gösterilmiştir (140).

NOD2 ile uyarılan dendritik hücrelerde MIR29A, MIR29B ve MIR29C'nin ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. MIR29 birçok immün mediatörün ekspresyonunu düzenler ve IL23'ün ekspresyonunu azaltır. MIR29 defekti olan farelerde DSS ile indüklenen kolit, bağırsak mukozasındaki yüksek IL23 ve Th17 sitokinleri ile ilişkilendirilmiştir. NOD2 polimorfizmlerini eksprese eden Crohn hastalığı olan hastalardan alınan dendritik hücreler, patojen PRR'lerin uyarılmasından sonra MIR29'u indüklemeye başarısız olmuştur. Bu dendritik hücreler, *Escherichia coli*'ye maruz kaldığında IL12p40'ın salınımının arttığı görülmüştür. Crohn hastalığında dendritik hücrelerde MIR29 aracılı immün regülasyon kaybının, hastalarda yüksek IL23 düzeylerine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (141). Bizim çalışmamızda saptanan varyantlar, literatürde İBH ile ilişkilendirilenlerden farklıdır. Öneminin anlaşılması için fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda 17/47 hastada (%36,2), erken başlangıçlı İBH'ye neden olabilecek monogenik neden saptandı.
2. Anne-baba arasındaki akrabalık oranı, monogenik neden saptanan hastalarda %64,7 ve monogenik neden saptanmayan hastalarda %30 olarak saptandı. Anne-baba arasındaki akrabalık oranı, monogenik neden saptanan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,021$ ). Anne-baba akrabalığı, monogenik İBH'de öyküde önem taşıyan bir faktördür.
3. Soygeçmişte İBH öyküsü, monogenik neden saptanan hastaların %11,8'inde ve monogenik neden saptanmayan hastaların %16,7'sinde saptandı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ailede İBH öyküsü, monogenik neden açısından bir ipucu özelliği göstermemiştir.
4. Literatürden farklı olarak monogenik neden saptanan hastalar ve monogenik neden saptanmayan hastalar arasında semptom başlama ve İBH tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu nedenle sadece VEO-IBD'de değil erken başlangıçlı İBH'de de özellikle anne-baba arasında akrabalık varsa altta yatan monogenik bir neden olabileceği akılda tutulmalıdır.
5. Çalışmamızda MEFV varyant oranı %53,2 ve FMF tanı oranı %19,1 olup; FMF tanı oranı literatürle benzer olmasına rağmen MEFV varyant oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu da MEFV varyantlarının erken yaşlardan itibaren bağırsak inflamasyonuna katkıda bulunup İBH'ye duyarlılığı artırdığını düşündürmektedir. Ülkemizde FMF prevalansının yüksek olduğu da göz önünde bulundurulduğunda özellikle çocukluk çağında İBH tanısı almış hastalarda MEFV varyantlarının değerlendirilmesi ve uygun hastalara erken dönemde kolşisin başlanması uygun olacaktır.
6. Çalışmamızda SLC29A3 varyantı %76,6 oranında saptanmış olup; daha önce İBH ile ilişkili literatürde yer almamıştır. Bu varyantın İBH'li hastalarda önemli olabileceği düşünülmüştür.

7. NLRP6, IL1RL1, DUOX2 ile ilgili varyantlar İBH ile ilişkili, yatkınlığa yol açan genetik faktörler olabilir.

8. Biyolojik ajan ihtiyacı gösteren hastaların SLC29A3 ve MEFV genlerinde varyant oranı, biyolojik ajan almayanlara göre daha yüksek saptandı ( $p=0,021$ ,  $p=0,044$ ). Bu varyantların saptandığı hastaların daha ağır seyir gösterebileceği öngörülebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ashton JJ, Ennis S, Beattie RM. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):147-58.
2. Pazmandi J, Kalinichenko A, Ardy RC, Boztug K. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunol Rev*. 2019;287(1):162-85.
3. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(3):389-403.
4. Sullivan KE, Conrad M, Kelsen JR. Very early-onset inflammatory bowel disease: an integrated approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(6):459-69.
5. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, Schwerd T, Strisciuglio C, et al. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(3):456-73.
6. Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12296-310.
7. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795-806.
8. Zheng HB, de la Morena MT, Suskind DL. The Growing Need to Understand Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2021;12:675186.
9. Turpin W, Goethel A, Bedrani L, Croitoru M, K. Determinants of IBD Heritability: Genes, Bugs, and More. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6):1133-48.
10. Cleyne I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016;387(10014):156-67.
11. Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med*. 2000;192(2):303-10.
12. Nambu R, Muise AM. Advanced Understanding of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr*. 2020;8:618918.
13. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990-1007.e3.

14. Blaydon DC, Biancheri P, Di WL, Plagnol V, Cabral RM, Brooke MA, et al. Inflammatory skin and bowel disease linked to ADAM17 deletion. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1502-8.
15. 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*. 2022:1-35.
16. Kern JS, Herz C, Haan E, Moore D, Nottelmann S, von Lilien T, et al. Chronic colitis due to an epithelial barrier defect: the role of kindlin-1 isoforms. *J Pathol*. 2007;213(4):462-70.
17. Ussar S, Moser M, Widmaier M, Rognoni E, Harrer C, Genzel-Boroviczeny O, et al. Loss of Kindlin-1 causes skin atrophy and lethal neonatal intestinal epithelial dysfunction. *PLoS Genet*. 2008;4(12):e1000289.
18. Avitzur Y, Guo C, Mastropaolo LA, Bahrami E, Chen H, Zhao Z, et al. Mutations in tetratricopeptide repeat domain 7A result in a severe form of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;146(4):1028-39.
19. Woutsas S, Aytekin C, Salzer E, Conde CD, Apaydin S, Pichler H, et al. Hypomorphic mutation in TTC7A causes combined immunodeficiency with mild structural intestinal defects. *Blood*. 2015;125(10):1674-6.
20. Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI, Tronstad RR, Pham KD, Johansson S, et al. Familial diarrhea syndrome caused by an activating GUCY2C mutation. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1586-95.
21. Uchida K, Nakajima A, Ushijima K, Ida S, Seki Y, Kakuta F, et al. Pediatric-onset Chronic Nonspecific Multiple Ulcers of Small Intestine: A Nationwide Survey and Genetic Study in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):565-8.
22. Brooke MA, Longhurst HJ, Plagnol V, Kirkby NS, Mitchell JA, Rüschemdorf F, et al. Cryptogenic multifocal ulcerating stenosing enteritis associated with homozygous deletion mutations in cytosolic phospholipase A2- $\alpha$ . *Gut*. 2014;63(1):96-104.
23. Wertheim-Tysarowska K, Sobczyńska-Tomaszewska A, Kowalewski C, Skroński M, Święckowski G, Kutkowska-Kaźmierczak A, et al. The COL7A1 mutation database. *Hum Mutat*. 2012;33(2):327-31.
24. Meeths M, Entesarian M, Al-Herz W, Chiang SC, Wood SM, Al-Ateeqi W, et al. Spectrum of clinical presentations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 patients with mutations in STXBP2. *Blood*. 2010;116(15):2635-43.
25. Riento K, Jääntti J, Jansson S, Hielm S, Lehtonen E, Ehnholm C, et al. A sec1-related vesicle-transport protein that is expressed predominantly in epithelial cells. *Eur J Biochem*. 1996;239(3):638-46.
26. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther*. 2017;34(12):2543-57.

27. Bégin P, Patey N, Mueller P, Rasquin A, Sirard A, Klein C, et al. Inflammatory bowel disease and T cell lymphopenia in G6PC3 deficiency. *J Clin Immunol*. 2013;33(3):520-5.
28. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:27.
29. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007;13(18):2541-53.
30. Visser G, Rake JP, Fernandes J, Labrune P, Leonard JV, Moses S, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr*. 2000;137(2):187-91.
31. D'Agata ID, Paradis K, Chad Z, Bonny Y, Seidman E. Leucocyte adhesion deficiency presenting as a chronic ileocolitis. *Gut*. 1996;39(4):605-8.
32. Uzel G, Kleiner DE, Kuhns DB, Holland SM. Dysfunctional LAD-1 neutrophils and colitis. *Gastroenterology*. 2001;121(4):958-64.
33. Strober W, Watanabe T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol*. 2011;4(5):484-95.
34. Sharifi R, Sinclair JC, Gilmour KC, Arkwright PD, Kinnon C, Thrasher AJ, et al. SAP mediates specific cytotoxic T-cell functions in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2004;103(10):3821-7.
35. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med*. 2011;13(3):255-62.
36. Li Q, Lee CH, Peters LA, Mastropaolo LA, Thoeni C, Elkadri A, et al. Variants in TRIM22 That Affect NOD2 Signaling Are Associated With Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1196-207.
37. Parlato M, Charbit-Henrion F, Pan J, Romano C, Duclaux-Loras R, Le Du MH, et al. Human ALPI deficiency causes inflammatory bowel disease and highlights a key mechanism of gut homeostasis. *EMBO Mol Med*. 2018;10(4).
38. Heindl M, Händel N, Ngeow J, Kionke J, Wittekind C, Kamprad M, et al. Autoimmunity, intestinal lymphoid hyperplasia, and defects in mucosal B-cell homeostasis in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1093-6.e6.
39. Hartley JL, Zachos NC, Dawood B, Donowitz M, Forman J, Pollitt RJ, et al. Mutations in TTC37 cause trichohepatoenteric syndrome (phenotypic diarrhea of infancy). *Gastroenterology*. 2010;138(7):2388-98, 98.e1-2.
40. Warnatz K, Bossaller L, Salzer U, Skrabl-Baumgartner A, Schwinger W, van der Burg M, et al. Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. *Blood*. 2006;107(8):3045-52.

41. Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1082-6.
42. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011;141(1):73-82.
43. Chou J, Hanna-Wakim R, Tirosh I, Kane J, Fraulino D, Lee YN, et al. A novel homozygous mutation in recombination activating gene 2 in 2 relatives with different clinical phenotypes: Omenn syndrome and hyper-IgM syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1414-6.
44. Dobbs K, Domínguez Conde C, Zhang SY, Parolini S, Audry M, Chou J, et al. Inherited DOCK2 Deficiency in Patients with Early-Onset Invasive Infections. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2409-22.
45. Ballew BJ, Yeager M, Jacobs K, Giri N, Boland J, Burdett L, et al. Germline mutations of regulator of telomere elongation helicase 1, RTEL1, in Dyskeratosis congenita. *Hum Genet.* 2013;132(4):473-80.
46. Borggraefe I, Koletzko S, Arenz T, Fuehrer M, Hoffmann F, Dokal I, et al. Severe variant of x-linked dyskeratosis congenita (Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome) causes significant enterocolitis in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(3):359-63.
47. Jonassaint NL, Guo N, Califano JA, Montgomery EA, Armanios M. The gastrointestinal manifestations of telomere-mediated disease. *Aging Cell.* 2013;12(2):319-23.
48. Lohr NJ, Molleston JP, Strauss KA, Torres-Martinez W, Sherman EA, Squires RH, et al. Human ITCH E3 ubiquitin ligase deficiency causes syndromic multisystem autoimmune disease. *Am J Hum Genet.* 2010;86(3):447-53.
49. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2033-45.
50. Chatila TA. Role of regulatory T cells in human diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(5):949-59; quiz 60.
51. Jago CB, Yates J, Câmara NO, Lechler RI, Lombardi G. Differential expression of CTLA-4 among T cell subsets. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(3):463-71.
52. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014;345(6204):1623-7.
53. Lo B, Fritz JM, Su HC, Uzel G, Jordan MB, Lenardo MJ. CHAI and LATAIE: new genetic diseases of CTLA-4 checkpoint insufficiency. *Blood.* 2016;128(8):1037-42.

54. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015;349(6246):436-40.
55. Serwas NK, Kansu A, Santos-Valente E, Kuloğlu Z, Demir A, Yaman A, et al. Atypical manifestation of LRBA deficiency with predominant IBD-like phenotype. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(1):40-7.
56. Ohya T, Yanagimachi M, Iwasawa K, Umetsu S, Sogo T, Inui A, et al. Childhood-onset inflammatory bowel diseases associated with mutation of Wiskott-Aldrich syndrome protein gene. *World J Gastroenterol*. 2017;23(48):8544-52.
57. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, Caswell R, Allen HL, De Franco E, et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet*. 2014;46(8):812-4.
58. Rowe JH, Delmonte OM, Keles S, Stadinski BD, Dobbs AK, Henderson LA, et al. Patients with CD3G mutations reveal a role for human CD3 $\gamma$  in T(reg) diversity and suppressive function. *Blood*. 2018;131(21):2335-44.
59. Salzer E, Kansu A, Sic H, Májek P, Ikinçioğullari A, Dogu FE, et al. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1651-9.e12.
60. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:823-74.
61. Lehle AS, Farin HF, Marquardt B, Michels BE, Magg T, Li Y, et al. Intestinal Inflammation and Dysregulated Immunity in Patients With Inherited Caspase-8 Deficiency. *Gastroenterology*. 2019;156(1):275-8.
62. Fabre A, Charroux B, Martinez-Vinson C, Roquelaure B, Odul E, Sayar E, et al. SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(4):689-92.
63. Starokadomskyy P, Gemelli T, Rios JJ, Xing C, Wang RC, Li H, et al. DNA polymerase- $\alpha$  regulates the activation of type I interferons through cytosolic RNA:DNA synthesis. *Nat Immunol*. 2016;17(5):495-504.
64. Jain U, Otley AR, Van Limbergen J, Stadnyk AW. The complement system in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(9):1628-37.
65. Stengaard-Pedersen K, Thiel S, Gadjeva M, Møller-Kristensen M, Sørensen R, Jensen LT, et al. Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. *N Engl J Med*. 2003;349(6):554-60.
66. Schlapbach LJ, Thiel S, Kessler U, Ammann RA, Aebi C, Jensenius JC. Congenital H-ficolin deficiency in premature infants with severe necrotising enterocolitis. *Gut*. 2011;60(10):1438-9.

67. Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, Domínguez Conde C, Dalgic B, Beser Ö F, et al. CD55 Deficiency, Early-Onset Protein-Losing Enteropathy, and Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(1):52-61.
68. Erzin Y, Cosgun S, Dobrucali A, Tasyurekli M, Erdamar S, Tuncer M. Complicated granulomatous colitis in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome, successfully treated with infliximab. *Acta Gastroenterol Belg*. 2006;69(2):213-6.
69. Hazzan D, Seward S, Stock H, Zisman S, Gabriel K, Harpaz N, et al. Crohn's-like colitis, enterocolitis and perianal disease in Hermansky-Pudlak syndrome. *Colorectal Dis*. 2006;8(7):539-43.
70. Naviglio S, Arrigo S, Martelossi S, Villanacci V, Tommasini A, Loganes C, et al. Severe inflammatory bowel disease associated with congenital alteration of transforming growth factor beta signaling. *J Crohns Colitis*. 2014;8(8):770-4.
71. Kotlarz D, Marquardt B, Barøy T, Lee WS, Konnikova L, Hollizeck S, et al. Human TGF- $\beta$ 1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy. *Nat Genet*. 2018;50(3):344-8.
72. Boland BS, Widjaja CE, Banno A, Zhang B, Kim SH, Stoven S, et al. Immunodeficiency and autoimmune enterocolopathy linked to NFAT5 haploinsufficiency. *J Immunol*. 2015;194(6):2551-60.
73. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-43.
74. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285-91.
75. Charbit-Henrion F, Parlato M, Hanein S, Duclaux-Loras R, Nowak J, Begue B, et al. Diagnostic Yield of Next-generation Sequencing in Very Early-onset Inflammatory Bowel Diseases: A Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1104-12.
76. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, et al. Phenotypic and Genotypic Characterisation of Inflammatory Bowel Disease Presenting Before the Age of 2 years. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):60-9.
77. Lega S, Pin A, Arrigo S, Cifaldi C, Girardelli M, Bianco AM, et al. Diagnostic Approach to Monogenic Inflammatory Bowel Disease in Clinical Practice: A Ten-Year Multicentric Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(5):720-7.
78. Crowley E, Warner N, Pan J, Khalouei S, Elkadri A, Fiedler K, et al. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated With Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2208-20.



79. Chawla M, Mukherjee T, Deka A, Chatterjee B, Sarkar UA, Singh AK, et al. An epithelial Nfkb2 pathway exacerbates intestinal inflammation by supplementing latent RelA dimers to the canonical NF- $\kappa$ B module. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(25).
80. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47(9):979-86.
81. Uchida T, Suzuki T, Kikuchi A, Kakuta F, Ishige T, Nakayama Y, et al. Comprehensive Targeted Sequencing Identifies Monogenic Disorders in Patients With Early-onset Refractory Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(3):333-9.
82. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25-31.
83. Chae JJ, Centola M, Akseptijevich I, Dutra A, Tran M, Wood G, et al. Isolation, genomic organization, and expression analysis of the mouse and rat homologs of MEFV, the gene for familial mediterranean fever. *Mamm Genome*. 2000;11(6):428-35.
84. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pylrin inflammasome. *Nature*. 2014;513(7517):237-41.
85. Zhao Y, Shao F. Diverse mechanisms for inflammasome sensing of cytosolic bacteria and bacterial virulence. *Curr Opin Microbiol*. 2016;29:37-42.
86. Batu ED, Basaran O, Bilginer Y, Ozen S. Familial Mediterranean Fever: How to Interpret Genetic Results? How to Treat? A Quarter of a Century After the Association with the Mefv Gene. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24(6):206-12.
87. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell*. 2003;11(3):591-604.
88. Van Gorp H, Saavedra PH, de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Vande Walle L, Matusiak M, et al. Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pylrin inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(50):14384-9.
89. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:34.
90. Mao L, Kitani A, Strober W, Fuss IJ. The Role of NLRP3 and IL-1 $\beta$  in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2018;9:2566.
91. Mao L, Kitani A, Similuk M, Oler AJ, Albenberg L, Kelsen J, et al. Loss-of-function CARD8 mutation causes NLRP3 inflammasome activation and Crohn's disease. *J Clin Invest*. 2018;128(5):1793-806.

92. Saito D, Hibi N, Ozaki R, Kikuchi O, Sato T, Tokunaga S, et al. MEFV Gene-Related Enterocolitis Account for Some Cases Diagnosed as Inflammatory Bowel Disease Unclassified. *Digestion*. 2020;101(6):785-93.
93. Uslu N, Yüce A, Demir H, Saltik-Temizel IN, Usta Y, Yilmaz E, et al. The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3488-94.
94. Beşer OF, Kasapçopur O, Cokuğraş FC, Kutlu T, Arsoy N, Erkan T. Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):498-502.
95. Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):117-24.
96. Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol*. 2008;28 Suppl 1:S67-72.
97. Angelino G, De Angelis P, Faraci S, Rea F, Romeo EF, Torroni F, et al. Inflammatory bowel disease in chronic granulomatous disease: An emerging problem over a twenty years' experience. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):801-9.
98. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics*. 2004;114(2):462-8.
99. Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;39:115-23.
100. Lekbua A, Ouahed J, O'Connell AE, Kahn SA, Goldsmith JD, Imamura T, et al. Risk-factors Associated With Poor Outcomes in VEO-IBD Secondary to XIAP Deficiency: A Case Report and Literature Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):e13-e8.
101. Nielsen OH, LaCasse EC. How genetic testing can lead to targeted management of XIAP deficiency-related inflammatory bowel disease. *Genet Med*. 2017;19(2):133-43.
102. Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, Bègue B, Brousse N, Canioni D, et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1131-41.e9.
103. Zhang Q, Jing H, Su HC. Recent Advances in DOCK8 Immunodeficiency Syndrome. *J Clin Immunol*. 2016;36(5):441-9.
104. Sanal O, Jing H, Ozgur T, Ayvaz D, Strauss-Albee DM, Ersoy-Evans S, et al. Additional diverse findings expand the clinical presentation of DOCK8 deficiency. *J Clin Immunol*. 2012;32(4):698-708.
105. Biggs CM, Keles S, Chatila TA. DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management. *Clin Immunol*. 2017;181:75-82.

106. Alroqi FJ, Charbonnier LM, Keles S, Ghandour F, Mouawad P, Sabouneh R, et al. DOCK8 Deficiency Presenting as an IPEX-Like Disorder. *J Clin Immunol*. 2017;37(8):811-9.
107. Rivas MN, Koh YT, Chen A, Nguyen A, Lee YH, Lawson G, et al. MyD88 is critically involved in immune tolerance breakdown at environmental interfaces of Foxp3-deficient mice. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1933-47.
108. Janssen E, Morbach H, Ullas S, Bannock JM, Massad C, Menard L, et al. Deducator of cytokinesis 8-deficient patients have a breakdown in peripheral B-cell tolerance and defective regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1365-74.
109. Al-Herz W, Chu JI, van der Spek J, Raghupathy R, Massaad MJ, Keles S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation outcomes for 11 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):852-9.e3.
110. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683-765.
111. Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993;75(2):263-74.
112. Alangari A, Alsultan A, Adly N, Massaad MJ, Kiani IS, Aljebreen A, et al. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):481-8.e2.
113. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995;3(5):541-7.
114. Hyde RJ, Cass CE, Young JD, Baldwin SA. The ENT family of eukaryote nucleoside and nucleobase transporters: recent advances in the investigation of structure/function relationships and the identification of novel isoforms. *Mol Membr Biol*. 2001;18(1):53-63.
115. Kang N, Jun AH, Bhutia YD, Kannan N, Unadkat JD, Govindarajan R. Human equilibrative nucleoside transporter-3 (hENT3) spectrum disorder mutations impair nucleoside transport, protein localization, and stability. *J Biol Chem*. 2010;285(36):28343-52.
116. Morgan NV, Morris MR, Cangul H, Gleeson D, Straatman-Iwanowska A, Davies N, et al. Mutations in SLC29A3, encoding an equilibrative nucleoside transporter ENT3, cause a familial histiocytosis syndrome (Faisalabad histiocytosis) and familial Rosai-Dorfman disease. *PLoS Genet*. 2010;6(2):e1000833.
117. Çağdaş D, Sürücü N, Tan Ç, Kayaoğlu B, Özgül RK, Akkaya-Ulum YZ, et al. Autoinflammation in addition to combined immunodeficiency: SLC29A3 gene defect. *Mol Immunol*. 2020;121:28-37.
118. Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang JP, Brown EM, et al. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell*. 2014;156(5):1045-59.

119. Yin J, Sheng B, Yang K, Sun L, Xiao W, Yang H. The protective roles of NLRP6 in intestinal epithelial cells. *Cell Prolif.* 2019;52(2):e12555.
120. Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell.* 2011;145(5):745-57.
121. Wang P, Zhu S, Yang L, Cui S, Pan W, Jackson R, et al. Nlrp6 regulates intestinal antiviral innate immunity. *Science.* 2015;350(6262):826-30.
122. Sims JE, Painter SL, Gow IR. Genomic organization of the type I and type II IL-1 receptors. *Cytokine.* 1995;7(6):483-90.
123. Yagami A, Orihara K, Morita H, Futamura K, Hashimoto N, Matsumoto K, et al. IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells. *J Immunol.* 2010;185(10):5743-50.
124. Schiering C, Krausgruber T, Chomka A, Fröhlich A, Adelmann K, Wohlfert EA, et al. The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. *Nature.* 2014;513(7519):564-8.
125. Venturelli N, Lexmond WS, Ohsaki A, Nurko S, Karasuyama H, Fiebiger E, et al. Allergic skin sensitization promotes eosinophilic esophagitis through the IL-33-basophil axis in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1367-80.e5.
126. Latiano A, Palmieri O, Pastorelli L, Vecchi M, Pizarro TT, Bossa F, et al. Associations between genetic polymorphisms in IL-33, IL1R1 and risk for inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2013;8(4):e62144.
127. Dupuy C, Ohayon R, Valent A, Noël-Hudson MS, Dème D, Virion A. Purification of a novel flavoprotein involved in the thyroid NADPH oxidase. Cloning of the porcine and human cdnas. *J Biol Chem.* 1999;274(52):37265-9.
128. Grasberger H, Magis AT, Sheng E, Conomos MP, Zhang M, Garzotto LS, et al. DUOX2 variants associate with preclinical disturbances in microbiota-immune homeostasis and increased inflammatory bowel disease risk. *J Clin Invest.* 2021;131(9).
129. Hayes P, Dhillon S, O'Neill K, Thoeni C, Hui KY, Elkadri A, et al. Defects in NADPH Oxidase Genes NOX1 and DUOX2 in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015;1(5):489-502.
130. Hibbs ML, Bonadonna L, Scott BM, McKenzie IF, Hogarth PM. Molecular cloning of a human immunoglobulin G Fc receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(7):2240-4.
131. Sammartino L, Webber LM, Hogarth PM, McKenzie IF, Garson OM. Assignment of the gene coding for human FcRII (CD32) to bands q23q24 on chromosome 1. *Immunogenetics.* 1988;28(5):380-1.

132. Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, et al. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2009;41(12):1325-9.
133. Weersma RK, Crusius JB, Roberts RL, Koeleman BP, Palomino-Morales R, Wolfkamp S, et al. Association of FcγR2a, but not FcγR3a, with inflammatory bowel diseases across three Caucasian populations. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(12):2080-9.
134. Overeem AW, Li Q, Qiu YL, Cartón-García F, Leng C, Klappe K, et al. A Molecular Mechanism Underlying Genotype-Specific Intrahepatic Cholestasis Resulting From MYO5B Mutations. *Hepatology.* 2020;72(1):213-29.
135. Gonzales E, Taylor SA, Davit-Spraul A, Thébaut A, Thomassin N, Guettier C, et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease. *Hepatology.* 2017;65(1):164-73.
136. Müller T, Hess MW, Schiefermeier N, Pfaller K, Ebner HL, Heinz-Erian P, et al. MYO5B mutations cause microvillus inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity. *Nat Genet.* 2008;40(10):1163-5.
137. Bánfi B, Maturana A, Jaconi S, Arnaudeau S, Laforge T, Sinha B, et al. A mammalian H<sup>+</sup> channel generated through alternative splicing of the NADPH oxidase homolog NOH-1. *Science.* 2000;287(5450):138-42.
138. Schwerd T, Bryant RV, Pandey S, Capitani M, Meran L, Cazier JB, et al. NOX1 loss-of-function genetic variants in patients with inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.* 2018;11(2):562-74.
139. Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-κB. *J Biol Chem.* 2001;276(7):4812-8.
140. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med.* 2010;16(1):90-7.
141. Brain O, Owens BM, Pichulik T, Allan P, Khatamzas E, Leslie A, et al. The intracellular sensor NOD2 induces microRNA-29 expression in human dendritic cells to limit IL-23 release. *Immunity.* 2013;39(3):521-36.

## 7. EKLER

### Ek 1. Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni



T.C.  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -2312

Faaliyet : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 18 ARALIK 2018 SALI  
**Toplantı No** : 2018/30  
**Proje No** : GÖ 18/1188 (Değerlendirme Tarihi: 18.12.2018)  
**Karar No** : GÖ 18/1188-20

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Aysel YÜCE'nin sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Feyzi İlhan TEZCAN, Doç. Dr. Deniz Nazire Çağdaş AYVAZ, Uzm. Dr. Duygu Demirtaş GÜNER, Dr. Öğr. Gör. Çağman TAN, Prof. Dr. Hasan ÖZEN, Prof. Dr. İnci Nur Saltık TEMİZEL, Prof. Dr. Hülya DEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Hayriye Hızarcıoğlu GÜLŞEN, Prof. Dr. Rıza Köksal ÖZGÜL, Uzm. Bio. Begüm ÖZBİK ile birlikte çalışacakları, GÖ 18/1188 kayıt numaralı, "**Erken Başlangıçlı İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Benzeri Kronik İshali Olan Çocukların Sorumlu Genler Açısından Araştırılması**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2019-01 Ocak 2021 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nürten AKARS	Başkan)	10 Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)
2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜ	(Üye)	11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUŞ	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım	(Üye)	12. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
4. Prof. Dr. Neçmettin ÖZGÜL	(Üye)	13. Doç. Dr. H. Hüseyin TURNAGÖL	(Üye)
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU	(Üye)	14. Dr. Öğr. Üyesi Özyay GÖKÖZ	(Üye)
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL	(Üye)	15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Üye)	16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELLEN	(Üye)
8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNGÖR	(Üye)	17. Av. Meltem ÖZBİK	(Üye)
9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	(Üye)		

## Ek 2. Orjinallik Ekran Çıktısı

### ERKEN BAŞLANGIÇLI İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI VE İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI BENZERİ KRONİK İSHALİ OLAN ÇOCUKLARIN SORUMLU GENLER AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI

#### ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

6%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

#### PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> Internet Source	1%
2	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> Internet Source	1%
3	<a href="http://avesis.hacettepe.edu.tr">avesis.hacettepe.edu.tr</a> Internet Source	<1%
4	<a href="http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> Internet Source	<1%
5	<a href="http://acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080">acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080</a> Internet Source	<1%
6	Suman Pradhan, Sayali S. Karve, Alison A. Weiss, Jennifer Hawkins et al. "Tissue responses to Shiga toxin in human intestinal organoids", Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 2020 Publication	<1%

slidetodoc.com

### Ek 3. Dijital Makbuz



## Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Duygu Demirtaş  
Assignment title: Project Reports  
Submission title: ERKEN BAŞLANGIÇLI İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI V...  
File name: Duygu\_Demirta\_-\_mm\_noloji-Tez-Orijinallik.docx  
File size: 295.6K  
Page count: 30  
Word count: 7,253  
Character count: 49,825  
Submission date: 09-Oct-2022 10:01 PM (UTC+0300)  
Submission ID: 1920659167

