

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

**MIS-C HASTALARININ HLA DOKU TİPLENDİRMESİ  
VE GENETİK YATKINLIKLARININ ARAŞTIRILMASI**

**Doç. Dr. Ayşe BÜYÜKCAM**

**İmmünoloji Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA  
2023**



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

**MIS-C HASTALARININ HLA DOKU  
TİPLENDİRMESİ VE GENETİK  
YATKINLIKLARININ ARAŞTIRILMASI**

**Doç. Dr. Ayşe BÜYÜKCAM**

**İmmünoloji Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

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

**ANKARA**

**2023**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**MIS-C HASTALARININ HLA DOKU TİPLENDİRMESİ VE GENETİK**  
**YATKINLIKLARININ ARAŞTIRILMASI**  
**Öğrenci: Doç. Dr. Ayşe BÜYÜKCAM**  
**Danışman: Prof. Dr. F. İlhan TEZCAN**

Bu tez çalışması 08.06/23 tarihinde jürimiz tarafından "İmmünoloji-Tezli Yüksek Lisans Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** Prof. Dr. N. Deniz Çağdaş Ayvaz  
(Hacettepe Üniversitesi)

**Tez Danışmanı:** Prof. Dr. F. İlhan TEZCAN  
(Hacettepe Üniversitesi)

**Üye:** Prof. Dr. Ayşe METİN  
(S.B.Ü Bilkent Ankara Şehir Hastanesi)

**Üye:** Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK  
(Hacettepe Üniversitesi)

**Üye:** Prof. Dr. Figen DOĞU  
(Ankara Üniversitesi)

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

07 Haziran 2023

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ 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.

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

06.10.2023  
(İmza)

Öğrencinin Adı SOYADI

<sup>1</sup>"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, Tez Danışmanının Prof. Dr. F. İlhan TEZCAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

*Doç. Dr. Aysg BÜYÜKCAM*

## TEŞEKKÜR

İmmünoloji Yüksek Lisans eğitim ve bu çalışmanın gerçekleşmesi süresince bilgi ve deneyimleri ile değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. F. İlhan TEZCAN'a, Dr.Öğr. Üyesi Çağman TAN ve Prof.Dr. N. Deniz ÇAĞDAŞ AYVAZ'a, Ferda ALTAYTAŞ'a

Laboratuvar analizlerinin gerçekleştirilmesinde katkı sağlayan Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nın değerli çalışanlarına,

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara,

Araştırmanın yürütülmesi sırasında desteklerini esirgemeyen Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastanesi'nden Prof.Dr. Ilgın TÜRKÇÜOĞLU, Uzm.Dr. Fatma ÇOŞKUN, Uzm.Dr. Oğuz EĞİL ve Uzm.Dr. Ahmet Ziya BİRBİLEN'e ve

Bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve hep yanımda olan çocuklarım ve aileme, teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Büyükcam, A., MIS-C Hastalarının HLA Doku Tiplendirmesi ve Genetik Yatkınlıklarının Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İmmünoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2023.** Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C), SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben birden çok organ sistemini etkileyen, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olabilen bir hiperinflamatuvar klinik durumdur. MIS-C’de her çocuk bu hastalığı aynı ağırlıkta geçirmemektedir. Bu çalışmada, MIS-C hastalarında demografik ve klinik özellikleri ile kliniği etkileyen HLA alleleri ve genetik varyantları araştırması amaçlanmıştır. Bu araştırmaya 1 Mayıs 2020-1 Mayıs 2021 yılları arasında Gaziantep T.C. Sağlık Bakanlığı Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine başvuran T.C. Sağlık Bakanlığı MIS-C vaka tanımını karşılayan 40 çocuk hasta (0-18 yaş) dahil edilmiştir. MIS-C tanısı alan 40 çocuk hastanın median yaşı 6,3 yıl (min-maks: 3,6 ay-16,9 yıl) idi ve %60 (n=24) erkek idi. Hastalarda semptom süresi median 4 gün (IQR %25-75; 2-5 gün) idi. Hastaların hepsinde %100 (n=40) ateş şikayeti vardı. Bunun dışında başlıca en sık semptomlar sırası ile; karın ağrısı (%62,5, n=25), konjoktivit (%57,5, n=23) idi. Hastaların %22,5 (n=9) hafif; %37,5 (n=15) orta ve %40 (n=16) ağır MIS-C grubunda idi. Hastaların HLA doku tiplendirmesi dağılımı, MIS-C klinik ağırlığa göre heterojendi. Homozigot resesif olan grupta 27 (%69) hastada ERAP2 (ENST00000379904.4:c.1368+3\_1368+102dup) varyantı tespit edildi ve patojenitesi yüksek olarak sınıflandırıldı. ERAP2’nin ayrıca ürettiği proteinin IFN gamma ile ilişkili olduğundan MIS-C’de IFN gamma konsantrasyonu, hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. Bu nedenle çalışmamızdaki ERAP2 varyantı MIS-C patogenezi ortaya çıkarmaya katkısında bulunmaya yardımcı olabilecek bir gen olarak düşünülmüştür ama vaka sayısı kısıtlı olması nedeni ile daha geniş ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** SARS-CoV-2, COVID-19, çocuk, MIS-C



## ABSTRACT

**Büyükcam,A.,Investigation of HLA Tissue Typing and Genetic Predisposition of MIS-C Patients, Hacettepe University Institute of Health Sciences Graduate School Education Master Thesis, Ankara, 2023.** Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) is a hyperinflammatory clinical condition that affects multiple organ systems following SARS-CoV-2 infection and can cause multi organ failure and death. In MIS-C, not every child has this disease with the same severity. In this study, it was aimed to investigate the demographic and clinical characteristics and HLA alleles and genetic variants affecting the clinic in MIS-C patients. This research was conducted between 1 May 2020 and 1 May 2021 by Gaziantep T.C. who applied to the Ministry of Health Cengiz Gökçek Gynecology and Pediatrics Hospital. Forty pediatric patients (0-18 years old) who met the MIS-C case definition of the Ministry of Health were included. The median age of 40 pediatric patients diagnosed with MIS-C was 6.3 years (min-max: 3.6 months-16.9 years) and 60% (n=24) were male. The median duration of symptoms in the patients was 4 days (IQR 25-75%; 2-5 days). All of the patients had fever complaints in 100% (n=40). Apart from this, the main most common symptoms are; abdominal pain (62.5%, n=25), conjunctivitis (57.5%, n=23). 22.5% (n=9) of the patients were mild; 37.5% (n=15) were in the moderate and 40% (n=16) severe MIS-C group. The HLA tissue typing distribution of the patients was heterogeneous according to MIS-C clinical severity. ERAP2 (ENST00000379904.4:c.1368+3\_1368+102dup) variant was detected in 27 (69%) patients in the homozygous recessive group and was classified as highly pathogenic. The IFN gamma concentration in MIS-C correlates with the severity of the disease, since the protein that ERAP2 also produces is associated with IFN gamma. Therefore, the ERAP2 variant in our study was thought to be a gene that may contribute to revealing the pathogenesis of MIS-C, but due to the limited number of cases, larger and functional studies are needed.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, child, MIS-C

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLOLAR	xvii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. MIS-C Epidemiyoloji	5
2.2. MIS-C Etiyoloji ve Patogenezi	7
2.3. MIS-C Tanı Kriterleri	10
2.4. MIS-C Klinik Semptom ve Bulgular	14
2.4.1. Semptom Başlangıcı	14
2.4.2. Geliş Semptomları	14
2.4.3. MIS-C Sistem Tutulumları	15
2.4.4. MIS-C Laboratuvar Bulguları	16
2.5. MIS-C ve Genetik Yatkınlık	17
2.6. MIS-C Tedavi Yönetimi	19
2.7. MIS-C Prognoz ve Uzun Dönem Etkileri	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1.Olguların Seçimi ve Araştırmaya Dahil Edilmesi	21
3.2. Laboratuvar Çalışmaları	22
3.2.1. Olgu	22
3.2.2. Analiz	23
3.2.3. Değerlendirme ve İstatistiksel Analiz	24
3.2.4. Etik Kurul İzni	25

4. BULGULAR	26
4.1. Olguların Demografik Ve Klinik Özellikleri	26
4.1.1. Demografik Özellikler	26
4.1.2. MIS-C Klinik Özellikleri	27
4.1.3. MIS-C Laboratuvar Özellikleri	38
4.1.4. MIS-C Tedavi ve Prognoz	46
4.2. HLA Doku Tiplendirmesi Dağılımı	46
4.3. Varyant Genler	48
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	70
8. EKLER	
EK-1. MIS-C Hastalarının Sıklığa Göre HLA Doku Tiplendirmesi Dağ	
EK-2. MIS-C Hastalarında Homozigot Resesif, Otozomal Dominant ve	
Kompond Heterozigot Olan Varyantların Özellikleri, Görevleri, Ekspresyonları	
EK-3. Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni	
EK-4. Turnitin Ekran Görüntüsü	
EK-5. Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACE 2</b>	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
<b>ADE</b>	Antikora bağımlı etkileşim
<b>ALT</b>	Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b>	Aspartat Aminotransferaz
<b>ARDS</b>	Akut Respiratuvar Distres Sendromu
<b>BNP</b>	B-tipi natriüretik peptid
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>BUN</b>	Kan üre azotu
<b>COVID-19</b>	Koronavirüs Hastalığı 2019
<b>CD</b>	Cluster of differentiation
<b>CDC</b>	Hastalık Kontrol ve Korunma merkezi( Centers for Disease Control and Prevention)
<b>CSTE</b>	Kurultay ve Bölgesel Epidemiyologlar
<b>CRP</b>	C- reaktif protein
<b>CCR7</b>	Merkezi kemokin reseptörü 7
<b>CYBB</b>	Cytochrome b(-245), beta subunit
<b>CADD</b>	Combined annotation dependent depletion
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>ERAP</b>	Endoplasmik retikulum aminopeptidaz
<b>ESH</b>	Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>GGT</b>	Gama glutamil transferaz
<b>HLA</b>	İnsan lökosit antijen
<b>HGMD</b>	Human Gene Mutation Database
<b>IQR</b>	Çeyrekler Arası Aralık(Inter quarter range )
<b>IG</b>	İmmünglobulin
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IVIG</b>	İntravenöz immünglobulin

<b>ITPKC</b>	Inositol-trisphosphate 3-kinase C
<b>IFN</b>	İnterferon
<b>INR</b>	Internationel Normalized Ratio
<b>LRAP</b>	ERAP2
<b>LDH</b>	Laktat Dehidrogenaz
<b>MIS-C</b>	Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom
<b>MHC</b>	Major Histokompatibilite Kompleks (complex)
<b>mRNA</b>	Mesajcı RNA
<b>MCV</b>	Ortalama(Mean) Korpuskular Hacim ( Volume)
<b>MPV</b>	Ortalama (Mean) trombosit (Platelet) hacmi ( Volume )
<b>Min</b>	Minimum
<b>Maks</b>	Maksimum
<b>Na</b>	Sodyum
<b>NK</b>	Doğal Öldürücü Hücre ( Natural Killer)
<b>NT-pro-BNP</b>	N-terminal pro-BNP
<b>OMIM</b>	Online Mendelian Inheritance in Man
<b>PT</b>	Protrombin zamanı
<b>PTT</b>	Parsiyel tromboplastin zamanı
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>RT-PCR</b>	Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
<b>SARS-CoV-2</b>	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2
<b>SNP</b>	Tek nükleotid polimorfizm (Single nucleotide polymorphism)
<b>SOCS1</b>	Suppressor of cytokine signaling 1
<b>TCR</b>	T hücre (cell) reseptör
<b>TGF-β</b>	Transforming growth faktör β
<b>Th</b>	T Helper (Yardımcı)
<b>Treg</b>	T regülatör
<b>TNF</b>	Tümör nekrozis faktör
<b>XIAP</b>	X-linked inhibitor of apoptosis
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü, World Health Organization

## ŞEKİLLER

### Sayfa

4.1. MIS-C klinik ağırlık derecelendirilmesi.

29

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. CDC MIS-C vaka tanımı.	11
2.2. WHO, MIS-C vaka tanımı.	12
2.3. T.C. Sağlık Bakanlığı vaka tanımı.	13
2.4. MIS-C de geliş semptomları.	15
4.1. Hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri	28
4.2. Hastaların klinik ağırlık (hafif, orta ve ağır) ve kategorik demografik özellikleri ile ilişkisi.	30
4.3. Hastaların klinik ağırlık (hafif ve ortaya karşı ağır) ve kategorik demografik özellikleri ile ilişkisi.	31
4.4. Hastaların klinik ağırlık (hafif, orta ve ağır) ve sayısal demografik özelliklerin ilişkisi.	32
4.5. Hastaların klinik ağırlık (hafif ve ortaya karşı ağır) ve sayısal Demografik özelliklerin ilişkisi.	33
4.6. Hastaların semptomları ile klinik ağırlık (hafif, orta ve ağır) arasındaki ilişki.	34
4.7. Hastaların semptomları ile klinik ağırlık (hafif ve ortaya karşı ağır) arasındaki ilişki.	36
4.8. Hastaların klinik ağırlık derecelerine (hafif, orta ve ağır) göre laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki.	39
4.9. Hastaların klinik ağırlık derecelerine (hafif ve ortaya karşı ağır) göre laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki.	43
4.10. MIS-C hastalarının HLA doku tiplendirmesi dağılımları.	47
4.11. MIS-C hastaları gen diziliminde homozigot resesif dağılımı ve ERAP2.	49
4.12. ERAP2 varyantı ile hastaların kategorik parametrelerinin karşılaştırılması.	55
4.13. ERAP2 varyantı ile hastaların sayısal parametrelerinin karşılaştırılması.	59

## 1. GİRİŞ

Koronavirüslerin insanlarda bulunan, insandan insana kolaylıkla bulaşabilen çeşitli alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) bulunmaktadır. İnsanlar arasında dolaşan bu alt türler çoğunlukla soğuk algınlığına sebep olan virüslerdir. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), insanlarda Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) enfeksiyonlarına neden olan tek sarmallı bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. SARS-CoV ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsünde de bulunan  $\beta$  koronavirüs cinsi içerisinde yer almaktadır (1, 2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Çin Ülke Ofisi, 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan Şehri'nde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. Etken, 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgını 30 Ocak'ta "Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu" olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır (1).

SARS-CoV-2, asemptomatik taşıyıcılıktan çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar uzanan geniş bir spektrumda insandan insana bulaş aracılığıyla hızla yayılmaya devam etmiştir (3). COVID-19, salgının erken aşamalarında 15 yaşından büyük veya buna eşit yetişkinler arasında ağırlıklı olarak daha yaygın ve çocuklar arasında doğrulanmış vakaların oranı nispeten az olduğu ve kliniklerinin erişkinlere göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir (4-6). Virüs, iletim sırasında anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) gibi konakçı hücre reseptörlerine bağlanan "diken



(spike)” yapısal proteini yoluyla hücreleri istila eder ve akciğer, kalp, ileum, böbrek ve mesane dahil olmak üzere vücudun birçok organında eksprese edilir. Ağır COVID-19 enfeksiyonu, yetişkinlerde çoklu organ disfonksiyonuna neden olan büyük bir proinflamatuvar yanıt ve sitokin fırtınası ile ilişkilidir (2, 7).

Genel olarak, yetişkinlere kıyasla COVID-19, çocuklarda hafif görünmektedir ve hastaneye başvuruların yaklaşık %1’ini oluşturmaktadır (3). Bununla birlikte, 2020 Mayıs ayı başlarında Birleşik Krallık’tan, Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromu özelliklerine sahip açıklanamayan bir çoklu sistemik inflamatuvar sendrom nedeniyle yoğun bakım ünitelerine yatırılması gereken çocuklarla ilgili vaka bildirimleri ortaya çıkmıştır. Daha sonra Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’de COVID-19 salgınları ile geçici ve coğrafi olarak ilişkili benzer vakalar bildirilmiştir. Etkilenen çocukların çoğu, SARS-CoV-2 virüsü için revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) negatif, ancak geçmiş enfeksiyonu gösteren antikor pozitif tespit edilmiştir. Klinik sendromun nedeninin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben enfeksiyöz bir inflamatuvar yanıt olduğu düşünülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü, hastalığı tanımlamak için COVID-19 ile ilişkili çocuklarda ve ergenlerde “Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)” isimlendirmesini kullanmıştır (3, 8-10). Çocuklarda MIS-C, 2019 COVID-19 maruz kalmış veya yakın zamanda enfeksiyon geçirmiş çocukları etkileyen yeni tanınan bir hiperinflamatuvar klinik durumdur. MIS-C, Kawasaki hastalığına ve toksik şok sendromuna benzeyen bazı klinik özelliklerle birden çok organ sistemini etkileyen semptom ve bulgulara sahiptir (10). MIS-C’li hastalarda semptomlar değişkenlik gösterir ve sistemik bir sitokin fırtınasını ile ateş, gastrointestinal, kardiyak, vasküler, hematolojik, mukokutanöz, nörolojik ve solunum sistemi tutulumlarını içerir. Hastaların %80’ine varan oranlarda MIS-C kardiyojenik şok gibi kritik hastalığa yol açabilir ve ölüm oranı % 2’dir. MIS-C hastaları, çoğu önceden sağlıklı ve başka hastalıkları olmayan çocuklardır ve destekleyici bakım ve immün baskılayıcı tedaviler ile tedavi edilmektedirler. MIS-C hastalarından alınan periferik kan mononükleer hücrelerinin analizi; gama delta, CCR7 + CD4 T hücrelerinde

yüksek insan lökosit antijeni (HLA)-DR ekspresyonu ile CD4, CD8, gama delta T hücre ve B hücresi lenfopenisi, nötrofiller ve monositlerde yüksek CD64 ve monositler ve dendritik hücreler üzerinde düşük HLA-DR ile CD86 ekspresyonu ortaya çıkarmıştır (11). MIS-C patofizyolojik mekanizması halen net değildir. İlk vaka raporları; ateş, döküntü ve koroner anevrizmalarla ortak bulguları nedeniyle MIS-C'yi Kawasaki hastalığı ile karşılaştırma yapılmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, MIS-C ağırlıklı olarak Siyah ve Hispanik/Latin popülasyonları arasında artan sıklığa sahip ve daha büyük çocukları etkilerken, Kawasaki hastalığı Doğu Asya popülasyonlarında daha yüksek oranda görülen çok küçük çocukları etkilemektedir (11). Bu ırksal farklılıklar patofizyoloji de genetik ve HLA doku tiplendirmesindeki farklılıkları akla getirmektedir. Kawasaki hastalığı, immün aracılı bir hastalık olarak kabul edilir ve MHC bölgesinde antijen işleme ve sunumda yer alan HLA lokusları, hastalık patogenezinde potansiyel rol oynayabilir. Shrestha ve arkadaşları (ark. ), HLA sınıf I'deki HLA-C\* 15 ve HLA-B\*44 allellerinin Kawasaki hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (12). SARS-CoV-2, her kişide aynı şiddette seyretmemektedir ve SARS-CoV-2 nedeniyle ölen, başka bir hastalığı olmayan daha genç kişileri de bildirilmiştir. Bu durum, enfeksiyon yanıtındaki bireysel değişkenlikle potansiyel genetik arka plan ilişkisi akla getirmektedir. Popülasyonların adaptasyonu ile ilgili duyarlılık geni alellerinin farklı popülasyon frekansları nedeniyle, COVID-19 enfeksiyonunun klinik şiddetinin farklı tezahürü ve beklenen farmakogenetik etkilerin tabakalaşması dünya çapında popülasyonda beklenebilir. Bu durum MIS-C için de geçerli bir durum olması ihtimali yüksektir ama MIS-C nin genetik yatkınlığı ile ilgili literatürde henüz geniş kapsamlı çalışma bulunmamaktadır (13). Bu hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, SARS-CoV-2'ye maruz kalan çocuklarda MIS-C'yi öngörmek, önlemek ve en iyi şekilde tedavi etmek için çok önemlidir (11).

Bu alışmada, MIS-C hastalarında demografik ve klinik özellikleri ile hastalığı (MIS-C) etkileyen HLA alleleri ve genetik varyantların araştırmasını amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. MIS-C Epidemiyoloji

Başlangıçta çocukların COVID-19 enfeksiyonlarında ağır hastalığa karşı daha az duyarlı olduğu düşünülmüştür (10). Bununla birlikte, 26 Nisan 2020'de Birleşik Krallık'taki klinisyenler, önceden sağlıklı olan ve Kawasaki hastalığı benzeri özelliklere sahip şiddetli bir inflamatuvar sendromla başvuran çocukların raporlarının arttığını fark etti (14). Vakalar, RT-PCR veya serolojik teste dayalı olarak COVID-19'a neden olan yeni koronavirüs olan SARS-CoV-2 'nin mevcut veya yakın zamanda enfeksiyonu için pozitif test sonucu pozitif çıkan veya bir COVID-19 vakasıyla epidemiyolojik bağlantısı olan çocuklarda meydana geldi. Hastalar, inatçı bir ateş ve hipotansiyon, çoklu organ tutulumu ve yüksek inflamatuvar belirteçleri içeren birtakım semptomla başvurduğu ve solunum semptomları tüm vakalarda mevcut olmadığı görüldü (15).

Mart ve Nisan aylarında New York ve New York Eyaletinde COVID-19 vakaları hızla artmış ve Mayıs 2020'nin başlarında New York Şehri Sağlık ve Zihinsel Hijyen Departmanı, çoklu sistem inflamatuvar sendromu olan çocuklar rapor edilmiştir. 16 Nisan-4 Mayıs 2020 tarihleri arasında 2-15 yaş arası 15 hasta hastaneye kaldırılmış ve çoğu yoğun bakıma yatırılmıştır. 12 Mayıs 2020 itibariyle New York Eyaleti Sağlık Bakanlığı, benzer sunumlara sahip 102 hasta (New York Şehri'nden hastalar dahil) belirledi ve bunların çoğu RT-PCR veya serolojik test ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu için pozitif idi. New York Eyaleti ve New York Şehri, şüpheli vakalarla ilgili ek raporlar almaya devam etti (16). Aynı zamanda diğer ülkelerdeki yetkililer tarafından laboratuvar tarafından doğrulanmış bir COVID-19 vakası veya bir COVID-19 vakasıyla epidemiyolojik bağlantısı olan şiddetli inflamatuvar sendromla başvuran çocuklara ilişkin ek raporlar bildirildi (17).

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) 14 Mayıs 2020'de Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde tanımlanan ilk MIS-C hastalıklarına yanıt olarak (2-6), bir MIS-C vaka tanımını özetleyen ve klinisyenlerden rapor talep eden bir sağlık danışmanlığı yayımladı (18).

MIS-C insidansı nadirdir, pandemi başında COVID-19 enfeksiyonu olan çocukların <math>\lt;1\%</math>inde görülmüştür (19). Erken araştırmalardan elde edilen sınırlı verilere dayanarak, bu ilk vaka tanımı, mümkün olduğu kadar çok potansiyel vakayı yakalamak için kasıtlı olarak genişletildi ve yaklaşık 2,5 yıldır MIS-C'nin ulusal pasif vakaya dayalı sürveyansı için kullanılmış ve 3 Ocak 2023 itibariyle, ABD'de ulusal MIS-C sürveyansı aracılığıyla 2020 CDC MIS-C vaka tanımını karşılayan <math>\lt;21</math> yaşındaki kişilerde yaklaşık 9333 hastalık vakası bildirilmiştir ve vaka tanımı karşılayanlarda toplam ölen MIS-C hastaları ise 76 olmuştur. Tespit edilen bu vakaların MIS-C'li hastaların ortanca yaşı 9 idi. MIS-C'li çocukların yarısı 5 ile 13 yaşları arasında idi. Irk/etnik köken bilgileri mevcut olan rapor edilen hastaların %56'sı (n=8785), Hispanik/Latin (2235 hasta) veya Siyah, Hispanik olmayan (2684 hasta) çocuklardan meydana geldi. Hastaların %98'inde COVID-19'a neden olan virüs SARS-CoV-2 için serolojik pozitif test sonucu vardı. Hastaların kalan %2'sinin COVID-19'lu biriyle teması vardı. Ayrıca bildirilen hastaların %60'ı erkekti (20). Çeşitli çalışmalar, COVID-19 pandemisinin başlarında, MIS-C'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan yaklaşık 3000 ila 4000 çocuk ve ergenden 1'inde meydana geldiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, MIS-C, pandeminin başlangıcından bu yana daha nadir hale gelmiş ve bildirilen MIS-C vakalarının sayısı yıl olarak 2020'den 2022'ye düşmüştür. Bu eğilimin gelecekte nasıl değişebileceğini net değildir (21). Türkiye de ise Çiftdoğan ve ark. tarafından 2020-2021 tarihleri arasında COVID-19 ile ilişkili multisistemik inflamatuvar sendromlu Kawasaki hastalığı ile örtüşen ve örtüşmeyen toplam 614, medyan yaşı 7,4 yıl olan (çeyrekler arası aralık (IQR) 3,9-12 yaş) çocuk hasta tanımlanmıştır (22).

## 2. 2. MIS-C Etiyoloji ve Patogenezi

SARS-Cov-2'ye maruz kalan veya SARS-Cov-2 ile enfekte olan çocuklarda MIS-C gelişimini tetikleyen faktörler ve MIS-C patogenezi henüz belirsizdir. Bununla birlikte mevcut bazı bilgiler, MIS-C'nin bir sitokin fırtınası ile karakterize edilen abartılı bir doğuştan ve adaptif bağışıklık tepkisinin sonucu olduğunu ve önceki SARS-CoV-2 maruziyeti ile tetiklendiğini göstermektedir ve vaskülit ve olası bir otoimmün etiyolojiyi akla getiren Kawasaki hastalığı ile örtüşen bazı özelliklere sahiptir. Bunun dışında, MIS-C'li hastalar, toksik şok sendromu ve bir tür sekonder hemofagositik lenfositosis olan makrofaj aktivasyon sendromu gibi diğer hiperinflamatuvar sendromlara benzeyen semptomlara da sahip olabilmektedir (23, 24).

COVID-19 veya MIS-C'li hastalar, SARS-CoV-2'nin trimerik S glikoproteinine karşı güçlü İmmünglobulin (Ig) IgG ancak zayıf IgM antikor cevaplarına ve viral replikasyonda yer alan nükleokapsid protein N'ye zayıf cevaplara sahiptir. Bununla birlikte, yetişkin COVID-19 hastalarında, özgüllük ve izotip dağılımı (IgG, IgM ve IgA izotipleri dahil) ve daha yüksek virüs nötralize etme kapasitesi açısından daha yüksek anti-S antikor seviyeleri, SARS-CoV-2'ye daha geniş immünoglobulin yanıtı vardır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile MIS-C gelişimi arasındaki zamansal ilişkiye bakıldığında veriler, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun zamanlaması ile çocuklarda MIS-C gelişimi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. MIS-C vakaları, bir toplulukta SARS-CoV-2 iletiminin zirvesinden 3-6 hafta sonra görülme eğilimindedir. Bu zaman gecikmesi nedeniyle MIS-C, güçlü bir anti-spike protein IgG yanıtı, ancak zayıf bir IgM yanıtı ile ilişkilidir (24).

MIS-C'deki inflamatuvar cevabın, şiddetli akut COVID-19'un sitokin fırtınasından farklı olduğunu, Kawasaki hastalığı ile birkaç özelliği paylaştığını

ancak aynı zamanda T hücre alt kümeleri, İnterlökin (IL)-17A ve arteriyel hasarla ilişkili biyobelirteçler açısından bu durumdan farklı olduğu görülmüştür (23). MIS-C, epidemiyolojik, klinik ve immünolojik farklılıklar ile Kawasaki hastalığından farklı olarak sınıflandırılır. Farklılıklar yaş aralığını ve hastaların coğrafi ve etnik dağılımını içerir. MIS-C, belirgin gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem tutulumu, yoğun bakım ünitesine kabul, nötrofili, lenfopeni, yüksek IFN gamma seviyeleri ve yüksek oranda aktive edilmiş hafıza T hücresi ile birlikte düşük saf CD4+ T hücresi sayısı ile ilişkilidir (24).

SARS-CoV-2 viral S proteini, MIS-C'nin toksik şok sendromu benzeri prezentasyonunun gelişmesiyle sonuçlanan bir sitokin fırtınasını tetikleyen bir süper antijen gibi davranabilir. S proteini, hem T hücre reseptörü (TCR) hem de Major histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf II molekülleri ile etkileşime girerek toksik şok sendromu aracılık eden bir süper antijen olan stafilokokal enterotoksin B'ye yapı olarak benzer olan TCR'yi bağlamak için yüksek afiniteli bir desene sahiptir. TCR V $\beta$  eğriliğinin CDR3'ten bağımsız doğası, MIS-C'de T hücrelerinin süper antijen aracılı aktivasyonunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, MIS-C, toksik şok sendromunda gözlenen akut hastalık ve sitokin fırtınasının aksine, genellikle birincil SARS-CoV-2 maruziyetinden birkaç hafta sonra gözlenir ve çoğu durumda SARS-CoV-2, inflamasyonun akut fazı sırasında MIS-C'li hastalarda saptanamaz. Bu nedenle, SARS-CoV-2 S proteininin süper antijenik özelliği ve bunun MIS-C'deki anlamı henüz doğrulanmamıştır. Ayrıca MIS-C veya primer COVID-19 enfeksiyonu olan çocukların bağışıklık hücresi profili, bağışıklık imzalarındaki farklılıkların yanı sıra benzerlikler de göstermektedir (24, 25).

Ayrıca otoantikor profili, MIS-C'nin patogenezinde yer alabilecek çoklu otoantikorları akla getirmektedir (26). MIS-C'nin altında yatan hücresel ve serolojik bağışıklık işlev bozukluğuna ilişkin içgörüler, patolojiyle ilgili organ sistemlerini birbirine bağlayabilen potansiyel otoantikorları akla getirmektedir (23). Ramaswamy ve ark. (27), aktif enfeksiyon bulgusu olmamasına rağmen, MIS-C hastalarında yüksek S100A-ailesi alarminleri ve miyeloid işlev bozukluğunun göstergesi olarak

azalmış antijen sunum imzalarını ayrıca MIS-C hastalarının doğal öldürücü (NK) ve CD8+ T hücrelerinde yüksek sitotoksosite genleri ekspresyonu ve spesifik IgG eksprese eden plazmablastlarda genişleme gösterdiklerini belirtmişlerdir. Klinik olarak şiddetli MIS-C hastaları, çarpık bellek T hücresi TCR repertuarları ve endotel reaktif IgG ile karakterize edilen otoimmünite göstermişlerdir. Alarmin, sitotoksosite, TCR repertuarı ve plazmablast imzaları, MIS-C'nin erken evrelerinde hastalığın şiddetini daha iyi teşhis etmek ve potansiyel olarak tahmin etmek için klinikte uygulama potansiyeline sahip olabileceklerini belirtmişlerdir (27).

MIS-C patogenezin etyolojisi bu bölümde bahsedilen mekanizmalar ve MIS-C için literatürde daha fazla bilgi akışının olması ile artık dört hipotez altında toplanmaya başlamıştır. Bu hipotezler; T-hücrelerinin süperantijenik stimülasyonu, persistan SARS-CoV-2 ekspansiyonu, sızdıran bağırsak teorisi ve otoantikor üretimidir (28). T-hücrelerinin süperantijenik stimülasyonunda, süper antijen kaynaklı jeneralize ve poliklonal T hücresi aktivasyonu, klinik olarak toksik şok sendromuna benzeyen sitokin fırtınasına ve çoklu organ hasarına yol açar. Persistan SARS-CoV-2 ekspansiyon hipotezi, sürekli viral antijen maruziyetine ve ardından uzun süreli antijenik stimülasyon nedeniyle T hücresi tükenmesine karşı kronik bir inflamatuvar yanıtı işaret etmektedir. Üçüncü hipotez, gastrointestinal sistem ile ilişkilidir. MIS-C'de şiddetli gastrointestinal semptomlar görülmektedir. Gastrointestinal sistem SARS-CoV-2'nin uzun süredir varlığı, bağırsak geçirgenliğinin artması ve virüs veya viral proteinlerin translokasyonuna yol açabilir. Otoantikor hipotezi için hastalığın akut döneminde sadece CD19+CD27+CD38+ plazmablastik hücre yüzdelерinin arttığını ve MIS-C'li hastalarda spesifik hedef otoantikorların da yükseldiğini gösterilmiştir ve bu durum hastalığın tetikleyicilerinden biri olarak kabul edilebilir (28).



### 2. 3. MIS-C Tanı Kriterleri

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri ve Dünya Sağlık Örgütü, MIS-C için vaka tanımları oluşturulmuştur ve benzer olsa da bazı farklılıklar vardır (**Tablo 2.1 ve Tablo 2.2**) ve vakalar tespit edildikçe daha sonra kriterlerde bazı değişiklikler yapılmıştır (29, 30). Türkiye ise Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığının önerdiği MIS-C için kendi tanı kriterlerini kullanmaktadır (**Tablo 2.3**) (31). Ayrıca Kurultay ve Bölgesel Epidemiyologlar (CSTE) ve CDC, yanlış sınıflandırmayı ve karmaşıklığı azaltmaya yardımcı olmak için çocuklarda MIS-C sürveyans vaka tanımında yeni, bir çok sistem içeren inflamatuvar sendrom tanımı geliştirmiştir. Bu CDC/CSTE MIS-C sürveyans vakası tanımı, 2020-2022 verilerinin kapsamlı bir incelemesine dayanmaktadır. MIS-C, akut SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra ortaya çıkabilen, nadir fakat ciddi bir durumdur. CDC, halk sağlığı ve sağlık hizmeti topluluğunu desteklemek için MIS-C sürveyansına, halk sağlığı araştırmalarına ve kaynakların geliştirilmesine aktif olarak katılmıştır. Güncellenmiş CSTE/CDC MIS-C vaka tanımı 1 Ocak 2023'te yürürlüğe girmesi planlanmıştır (32).

Bunların dışında, **MIS-A** (Çoklu İnflamatuvar Sendrom-Erişkin(adult)),  $\geq 21$  yaşında,  $\geq 24$  saat hastanede yatan veya ölümlü sonuçlanan hastalığı olan, bazı klinik ve laboratuvar kriterlerini karşılayan erişkin hasta için (33); **MIS-N** (Çoklu İnflamatuvar Sendrom- neonatal), maternal SARS-CoV-2, transplasental antikor transferi nedeniyle yenidoğanlarda potansiyel olarak benzer bir hiperinflamatuvar sendromu (34) için ve SARS-CoV-2 aşısını takiben bir yetişkinde çoklu sistem inflamatuvar sendromu **MIS-V** ((Çoklu İnflamatuvar Sendrom-Aşı(vaccine) olarak tanımlanmaktadır (35).

**Tablo 2.1. CDC MIS-C vaka tanımı.**

Tüm 4 kriterin tamamı karşılanmalı:
<b>1. Yaş &lt;21 yıl</b>
<b>2. Aşağıdakilerin tümü dahil olmak üzere MIS-C ile uyumlu klinik prezentasyon:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ates:</u> ≥24 saat süreyle &gt;38,0°C (100,4°F) belgelenmiş ateş  veya  ≥24 saat süren sübjektif ateş raporu</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>İnflamasyonun laboratuvar kanıtı</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Aşağıdakilerden herhangi biri dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Yüksek C-reaktif protein (CRP)</li> <li>○ Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)</li> <li>○ Yüksek fibrinojen</li> <li>○ Yüksek prokalsitonin</li> <li>○ Yüksek D-dimer</li> <li>○ Yüksek ferritin</li> <li>○ Yüksek Laktat Dehidrogenaz( LDH)</li> <li>○ Yüksek IL-6 seviyesi</li> <li>○ Nötrofili</li> <li>○ Lenfositopeni</li> <li>○ Hipoalbüminemi</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><u>Çoklu sistem katılımı</u></p> <p><u>İki veya daha fazla organ sistemi tutulumu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kardiyovasküler (örn. , şok, yüksek troponin, yüksek B-tipi natriuretik peptid( BNP), anormal ekokardiyogram, aritmi)</li> <li>○ Solunum (örn. , pnömoni, Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS), pulmoner emboli)</li> <li>○ Böbrek (örn. , akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği)</li> <li>○ Nörolojik (örn. , nöbet, inme, aseptik menenjit)</li> <li>○ Hematolojik (örn. , koagülopati)</li> <li>○ Gastrointestinal (örn. , karın ağrısı, kusma, ishal, karaciğer enzimlerinde yükselme, ileus, gastrointestinal kanama)</li> <li>○ Dermatolojik (örn. eritroderma, mukozit, diğer döküntüler)</li> </ul>
<b>3. Alternatif makul bir tanının olmaması</b>
<b>4. Yakın zamanda veya mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Aşağıdakilerden herhangi biri:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR</li> <li>○ Pozitif seroloji</li> <li>○ Pozitif antijen testi</li> <li>○ Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID-19 maruziyeti</li> </ul> </li> </ul>

**Tablo 2.2.** WHO, MIS-C vaka tanımı.

<b>Tüm 6 kriterin tamamı karşılanmalı:</b>
<b>1. Yaş 0 ila 19 yaş</b>
<b>2. Ateş <math>\geq 3</math> gün</b>
<b>3. Çoklu sistem tutulumunun klinik belirtileri (aşağıdakilerden en az 2 tanesi):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Döküntü, bilateral pürülan olmayan konjonktivit veya mukokutanöz inflamasyon belirtileri (ağız, eller veya ayaklar)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotansiyon veya şok</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kardiyak işlev bozukluğu, perikardit, valvülit veya koroner anormallikler (ekokardiyografik bulgular veya yüksek troponin/BNP dahil)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Koagülopati kanıtı (uzamış Protrombin zamanı (PT) veya Parsiyel tromboplastin zamanı (PTT); yüksek D-dimer)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Akut gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma veya karın ağrısı)</li> </ul>
<b>4. Yüksek inflamasyon belirteçleri (örn. , ESR, CRP veya prokalsitonin)</b>
<b>5. Bakteriyel sepsis ve stafilokokal/streptokokal toksik şok sendromları dahil olmak üzere başka bariz mikrobiyal inflamasyon nedeninin olmaması</b>
<b>6. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı</b>
<u>Aşağıdakilerden herhangi biri:</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR</li> <li>Pozitif seroloji</li> <li>Pozitif antijen testi</li> <li>COVID-19'lu bir bireyle temas</li> </ul>

**Tablo 2.3.** T.C. Sağlık Bakanlığı vaka tanımını (31).

<b>1. 0- 21 yaş arası</b>
ve
<b>2. 24 saatten uzun süren, &gt;38. 0°C ölçülmüş veya ailenin ateş varlığını bildirmesi,</b>
ve
<b>3. Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (En az 2 veya daha fazla kanıt varlığı)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek prokalsitonin</li> <li>• Yüksek sedimentasyon</li> <li>• Yüksek fibrinojen</li> <li>• Yüksek prokalsitonin</li> <li>• Yüksek D-dimer</li> <li>• Yüksek ferritin</li> <li>• Yüksek LDH</li> <li>• Yüksek IL-6 seviyesi</li> <li>• Artmış nötrofil sayısı</li> <li>• Lenfositopeni</li> <li>• Hipoalbüminemi</li> </ul>
ve
<b>4. Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu</b>
ve
<b>5. Çoklu organ sistem tutulumu (En az 2 veya daha fazlasının varlığı)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiyovasküler (Şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal eko bulguları, aritmi)</li> <li>• Solunum (Pnömoni, ARDS, pulmoner emboli)</li> <li>• Böbrek (Böbrek yetmezliği)</li> <li>• Nörolojik (Konvülsiyon, inme, aseptik menenjit)</li> <li>• Hematolojik (Koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi)</li> <li>• Gastrointestinal (Yüksek karaciğer enzimleri, diyare, ileus)</li> <li>• Dermatolojik (Eritrodermi, mukozit, diğer döküntü)</li> </ul>
ve
<b>6. Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilkoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi)</b>
<b>7. Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği</li> <li>• SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği</li> <li>• SARS-CoV-2 antijen pozitifliği</li> <li>• Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması</li> </ul>

## 2.4. MIS-C Klinik Semptom ve Bulgular

MIS-C için iki veya daha fazla organı (örn. kardiyak, renal, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik) etkileyen inflamasyonun olması gerekmektedir (10, 31).

### 2. 4. 1. Semptom Başlangıcı

Belgelenmiş veya şüpheli COVID-19 öyküsü olan çocuklarda, akut enfeksiyon ile MIS-C semptomlarının başlangıcı arasındaki genellikle süre iki ile altı haftadır. Bununla birlikte, akut SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 6 hafta sonra ortaya çıkan nadir MIS-C vakaları bildirilmiştir (36, 37).

### 2. 4. 2. Geliş Semptomları

MIS-C için en sık geliş semptomları sırası ile ateş, gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, kusma, diyare) ve döküntüdür (**Tablo 2.4**) (37).

**Tablo 2.4.** MIS-C de geliş semptomları (37).

Geliş Semptomları	Yüzde
İnatçı Ateş (medyan süre 4 ila 6 gün)	%100
Gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, kusma, ishal)	%60-100
Döküntü	%45-76
Konjoktivit	%30-81
Mukoza Tutulumu	%27-76
Nörobilişsel semptomlar (baş ağrısı, uyuşukluk, konfüzyon)	%29-58
Solunum semptomları (takipne, zor nefes alma)	%21-65
Boğaz ağrısı	%10-16
Miyalji	%8-17
Şişmiş eller/ayaklar	%9-16
Lenfadenopati	%6-16

### 2. 4. 3. MIS-C Sistem Tutulumları

MIS-C için başlıca görülebilen sistem tutulumları ve özellikleri şu şekildedir;

- A. Gastrointestinal Sistem:** Bulantı-kusma, ishal ve karın ağrısı ile viral gastroenteriti veya inflamatuvar barsak hastalığını taklit eden bulgular
- B. Kardiovasküler Sistem:** Hipotansiyon, Kawasaki hastalığı benzeri bulgular (klasik/tipik), şok, myokardit, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%55, koroner arter dilatasyonu, anevrizma veya ektazi, aritmi, mitral yetmezlik, perikardiyal efüzyon

- C. Respiratuvar Sistem:** Öksürük, konjesiyon
- D. Santral Sinir Sistemi (SSS):** Aseptik menenjit, baş ağrısı veya mental durumda değişiklik, nöbet
- E. Hematolojik Sistem:** Trombositopeni, lenfopeni, vasküler tromboz ile hiperkoagülobilite
- F. Deri ve Diğer Sistemler:** Döküntü, el ve ayaklarda ödem, konjonktival enjeksiyon, kırmızı çatlak dudaklar, çilek dili, servikal lenfadenit, akut böbrek hasarı, serozit, hematomegali, hepatit (10, 29, 37, 38).

#### 2.4.5. MIS-C Laboratuvar Bulguları

En fazla laboratuvar bulgusu olarak lenfositopeni (%80-95) görülür. Bunun dışında nötrofili (%68-90), hafif anemi (%70), trombositopeni (%31-80), genelde yükselmiş inflamatuvar belirteçler ((CRP (% 90 -100 ), ESH ( %75 - 80 ), D-dimer (%67 - 100 ), fibrinojen (%80 - 100 ), ferritin (% 55 - 76), prokalsitonin (% 80 - 95), IL- 6 (%80 -100 )), artmış kardiyak belirteçler ((troponin(%50- 90), BNP veya N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP) %73 – 90)), hipoalbüminemi (%48- 95), hafif yüksek karaciğer enzimleri (%62-70), yüksek laktat dehidrojenaz (%10- 60), hipertrigliseridemi (%70) (37, 38).

**Görüntüleme yöntemleri:** Birçok hastanın akciğer grafisi normal olmakla birlikte, anormal bulgular arasında plevral efüzyon, yamalı konsolidasyon, fokal konsolidasyon ve atelettazi mevcuttu. Göğüs bilgisayarlı tomografide (BT) ise genellikle göğüs radyografisindekilere benzer bulgulara tespit edilmiş olup, zemin cam opasifikasyonu yaygın bir bulgu olarak görülmüştür. Abdominal Ultrason veya BT üzerinden abdominal görüntüleme bulguları, terminal ileit, mezenterik adenopati/adenit ve perikolistik ödem dahil olmak üzere serbest sıvı, asit ve bağırsak ve mezenterik inflamasyon içermekte olduğu tespit edilmiştir (37).

## 2. 5. MIS-C ve Genetik Yatkınlık

MIS-C patogenezi için T-hücrelerinin süperantijenik stimülasyonu, persistan SARS-CoV-2 ekspansiyonu, sızdıran bağırsak teorisi ve otoantikor üretimi gibi farklı hipotezler(28) öne sürülse bile MIS-C hastalarında hiperinflamasyon her hastada aynı şekilde seyretmemektedir. Bu durum genetik olarak duyarlı bir konağı akla getirmektedir (39). Asemptomatik veya iyi seyirli enfeksiyonu olan 534 kişi ile karşılaştırmada, hayatı tehdit eden COVID-19 pnömonisi olan 659 hasta için, Toll benzeri reseptör 3 ve interferon düzenleyici faktör 7'ye bağımlı tip I interferon influenza virüsüne karşı bağışıklığı yönettiği bilinen 13 insan lokusunda işlev kaybı olduğu tahmin edilen nadir varyantlarda bir artış bulunmuştur (40). MIS-C için de bu şekilde konak duyarlılığına neden olabilecek nadir varyantlarda artış olup olmadığı akla gelmektedir.

MIS-C ve Kawasaki hastalığı, her ikisi de hiperinflamatuvar bir cevap oluştururlar. Ateş, döküntü, konjoktivit, kardiyak sistem tutulumu gibi ortak bulguları vardır (39). Kawasaki hastalığı ile ilgili insan genom çalışmalarında bazı önemli aşamalar kaydedilmiştir. Majör A alelinin (histidin kodlayan), 1,32 olasılık oranıyla daha yüksek Kawasaki hastalığı riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yine tek nükleotid polimorfizm (SNP)'nin (rs 28493229), inositol-trifosfat 3-kinaz C (ITPKC) mesajcı RNA (mRNA)'nın eklemeye etkinliğini etkilediği gösterildi ve C aleli azaltan eklemenin, 1,52 olasılık oranıyla Kawasaki hastalığı riskindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (39).

MIS-C, daha çok daha önce sağlıklı, bir hastalığı olmayan çocukları ve ergenleri etkiler (39). Bir takım çalışmalar, IFN gamma'nın MIS-C patogenezindeki kritik rolünün üzerinde durmaktadır. IFN gamma'nın konsantrasyonu, hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir ve IFN gamma kaynaklı kemokinler, CXCL9 ve CXCL10, MIS-C hastalarında orantısız şekilde yüksektir (28). Sancho-Shimizu ve ark. (39) yakın



zamanda, tip I IFN bağışıklığının veya tip I IFN'lere karşı nötralize edici otoantikorların tek gen doğuştan hatalarının, hastaların en az %10'unda yaşamı tehdit eden COVID-19 pnömonisinin temelini oluşturabileceğini göstermişler ve bağışıklık sistemiyle ilişkili genlerdeki nadir varyantların, çocukları SARS-CoV-2 ile enfeksiyondan sonra MIS-C geliştirmeye yatkın hale getirdiği fikri göz ardı edilemeyeceğini öne sürmüşlerdir (39). Literatürde bu düşüncüyü destekleyen bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Chou ve ark. tarafından 18 MIS-C hastasının 3'ünde (%17) XIAP(X-linked inhibitor of apoptosis), CYBB (Cytochrome b(-245), beta subunit) ve SOCS1(Suppressor of cytokine signaling 1) immünolojik genlerdeki varyantlar bildirilmiştir. Bu çalışma hastaların %17'sinde bağışıklığı etkileyen bir genetik varyantı tanımlamış ve MIS-C'nin altta yatan bir immune disregülasyon bozukluğunu gösterebileceğini akla getirmiştir (41, 42).

MIS-C'nin COVID-19'a göre düşük insidansı ve MIS-C ve COVID-19'lu pediatrik hastalarda SARS-CoV-2'ye karşı antikor yanıtındaki benzerlik (daha sonra MIS-C gelişiminden bağımsız olarak), SARS'-CoV-2 enfeksiyonu, belirli genetik geçmişe sahip yatkın çocuklardan oluşan bir alt grupta bağışıklık tepkilerinin düzensizliğine (immune disregülasyon) neden olur. MIS-C'nin duyarlılığına hiçbir spesifik gen bağlanmamakla birlikte spesifik olarak yatkınlık, Toll benzeri reseptörler, bağışıklık tepkisinin sinyal kaskadlarının bileşenleri ve Fcy reseptörleri gibi desen tanıma moleküllerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar ve polimorfizmlerle ilişkili olabilir. Ayrıca MIS-C insidansı, Afrika ve Hispanik kökenli çocuklarda diğer etnik kökenlere göre daha yüksek olması, bu bulgunun genetik farklılıklara atfedilmesi, sosyoekonomik faktörlerin karıştırıcı etkisi nedeni ile net değildir (24, 43).

Abuhammour ve ark. yaptığı Orta Doğu MIS-C hastaların genetik ve klinik özellikleri ile ilgili çalışmalarında, kontrollere kıyasla MIS-C vakalarında immünolojik genlerde aşırı derecede nadir,patojen olan heterozigot varyant bulmuştur (%64'e karşı %12). MIS-C tanısına sahip 14 hastada, immünite ilişkili 16

geni etkileyen 20 kırılmış heterozigot varyant tespit edilmiştir ((CD84 [OMIM 604513], CD163 [OMIM 605545], IFI44 [OMIM 610468], IFI44L [OMIM 613975], IFIH1 [OMIM 606951], IFNA21 [OMIM 147584], IFNA4 [OMIM 147564], IFNA6 [OMIM 147566], IFNB1 [OMIM 147640], IL22RA2 [OMIM 606648], IRAK3 [OMIM 604459], LY9 [OMIM 600684], NLRP12 [OMIM 609648], NLRP2 [OMIM 609364], RAB27A [OMIM 603868],ve TLR6 [OMIM 605403]) (44).

## 2. 6. MIS-C Tedavi Yönetimi

COVID-19 pandemisi ile ortaya çıkan ve yeni tanımlanan bu hiperinflamatuvar sendromun tedavi yaklaşımı aynı COVID-19 hastalığında olduğu gibi değişmiş ve gelişmiştir. MIS-C’li çoğu, başlangıçta hem intravenöz immünglobulin (IVIG) (2 gr/kg, 8-12 saatlik infüzyon) hem de glukokortikoidler (1 ila 2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon ile iki dozda (maksimum günlük doz 60 ila 80 mg)) ile tedavi edilir. Hastalar, tedaviden sonraki 24 saat içinde düzelmezse (örn., ateşin düzelmemesi, organ fonksiyonlarının iyileşmesi, inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde azalma) başlangıçtaki tedaviye dirençli kabul edilir. IVIG artı düşük ila orta doz glukokortikoidlere yanıt vermeyen MIS-C’li hastalar için, pulse doz glukokortikoidler, İnflksimab (bir tümör nekroz faktörü [TNF] inhibitörü) veya anakinra (bir IL-1 blokör), Tocilizumab (IL-6 inhibitörü) önerilmektedir. Ağır olgularda Remdesivir de kullanılabilir (45, 46). Ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Çocuk Hasta Yönetimi Rehberinde MIS-C için ‘‘Hastanın son üç ay içerisinde antibiyotik kullanım hikayesi ve altta yatan bir başka hastalığının varlığına göre değişebilmekle birlikte, seftriakson, vankomisin başlanmalıdır. Vankomisin yerine klindamisin de bölgenin özelliklerine göre tercih edilebilir’’ şeklinde ayrı bir önerisi vardır (31).

MIS-C’li çocuklarda antiplatelet ilaçların ve antikoagülanların kullanımı (aspirin, düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) veya varfarin içeren

antikoagülasyon); benzer pediatrik durumlar (Kawasaki hastalığı ve miyokardit), COVID-19'lu erişkinlerde hiperkoagülabilité, MIS-C'de belirgin pıhtılaşma anormallikleri (D-dimerde belirgin yükselme) ve fibrinojen, trombosit sayısında değışken bir etki ve tromboelastografi ile yüksek pıhtı gücü) ve MIS-C'li çocuklarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli durumları ile ilişkilidir (46).

## 2. 7. MIS-C Prognoz ve Uzun Dönem Etkileri

MIS-C tanılı çoğu çocuk tamamen klinik olarak iyileştigiinden genel olarak prognoz olumlu görünmektedir. Bununla birlikte, uzun süreli izlem çalışmaları sınırlıdır. MIS-C'deki hastalık seyri, birçok çocuğun yoğun bakım müdahaleleri gerektirmesiyle oldukça ağır olabilir. Çocukların büyük çoğunluğu hayatta kalır, ancak ölümler bildirilmiştir (45). ABD'de 3 Ocak 2023 itibariyle, ulusal MIS-C sörveyansı aracılığıyla 2020 CDC MIS-C vaka tanımını karşılayan <21 yaşındaki kişilerde yaklaşık 9333 hastalık vakası bildirilmiştir ve vaka tanımı karşılayanlarda toplam ölen MIS-C hastaları ise 76 olmuştur (%0,8) (20). Yakın zamanda yayınlanan multidisipliner retrospektif bir çalışma, MIS-C'li 46 ergenden 23'ü, 6 aylık takipteki sonuçlara ilişkin bilgi sağlanmıştır. Altı ayda 45 hastada sistemik inflamasyon düzelmiş, 44 hastada ekokardiyogram bulguları normal ve sadece hastalar gastrointestinal semptomlar bildirilmiştir. 18 hastada minör nörolojik anormallikler tespit edilmiş ancak bunlar nörolojik fonksiyonel bozukluklar ile korele olmadığı görülmüştür. Altı aydaki diğer bulgular arasında kas yorgunluğu, kaygı ve duygusal değışkenlik tespit edilmiştir. Bununla birlikte, daha, uzun süreli takip ve sonuçlar daha net bilgi sağlayacaktır (47).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olguların Seçimi ve Araştırmaya Dahil Edilmesi

Bu araştırmaya 1 Mayıs 2020-1 Mayıs 2021 yılları arasında Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine başvuran T.C. Sağlık Bakanlığı MIS-C vaka tanımını karşılayan (**Bkz. Tablo 2.3**) 40 çocuk hasta (0-18 yaş) dahil edilmiştir. Ayrıca hastaların anne ve babaları da çalışma için çalışmaya dahil edildi Anne baba kan örnekleri çalışılmadı, demografik verileri alındı.

#### Dışlanma kriterleri

\*18 yaş üstü hastalar,

\*MIS-C tanısı aldıktan sonra tüm izlemi ve takibi Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesinde yapılmamış 0-18 yaş hastalar

Hastalardan ve anne ile babalarından sözlü ve yazılı aydınlatılmış onam formu ve kademeli genetik onam formu ve uluslararası onam formu alınmıştır. Katılımcıların kimlik bilgileri kullanılmamıştır.

Araştırmaya dahil edilen hastalara demografik bilgilerini ve tıbbi bilgilerini içeren “vaka veri formları” doldurulmuştur. Hastaların; başvuru semptomları ve klinik bulguları, altta yatan hastalık, özgeçmiş ve soygeçmiş, hastanın laboratuvar değerleri ve görüntülemeleri, aldığı tedavi(ler), yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı, oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olup olmadığı, solunum desteğine ihtiyaç varsa ne olduğu, ailede COVID-19 nedeni ile exitus birey olup olmadığı, yatış süresi, hastane sürecinin nasıl sonlandığı (ölüm, şifa ile taburcu) kaydedilmiş. Daha sonra bu veriler SPSS-22 ile dijital ortama aktarılmıştır.

Hastalarda klinik olarak MIS-C için üç sınıfa ayrılmıştır:

1. **Hafif (mild) MIS-C:** MIS-C vaka tanımını karşıladıktan sonra genel durumu iyi olup servis şartlarında izlenen hastalar
2. **Orta (moderate) MIS-C:** MIS-C vaka tanımını karşıladıktan sonra genel durumu orta olup yoğun bakım şartlarında izlenen hastalar
3. **Ağır (severe) MIS-C:** MIS-C vaka tanımını karşıladıktan sonra genel durumu orta veya kötü olup yoğun bakım şartlarında izlenen ve tedavi de inotrope ihtiyacı ve/veya biyolojik ajan ihtiyacı olan hastalar

Hastalardan ve ebeveynlerden, deoksiribonükleik asit (DNA) eldesi ve HLA doku tiplendirmesi, yeni nesil dizileme ve genetik yatkınlıkların tanımlanması için Tüm Ekzom Dizileme analizleri için etilendiamintetra asetik asit (EDTA)'lı tüpe 2 cc. kan alınmıştır. Genetik analiz için örnekler -20°de dondurularak saklanmıştır. Yirmi numaralı hastanın DNA'sı yeterli ve kaliteli olmadığı için kan örnekleri 39 hasta üzerinden çalışılmıştır.

### 3.2. Laboratuvar Çalışmaları

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı ile National Institute of Health, National Institute of Health Allergy and Infectious Disease, USA(NIH/NIAID) (Bethesda, Maryland) arasında yapılan ikili işbirliği anlaşması ve biyolojik transfer formu düzenlenerek örnekler NIH/NIAID'e gönderilmiştir.

### 3.2. 1. Olgu

DNA'larının Eldesi, HLA Doku Tiplendirmesi ve Gen Eldesi;

- Genomik DNA'lar, QIAasyphony DNA Midi Kit kullanılarak otomatik bir nükleik asit numunesi hazırlama aleti (Qiagen QIAasyphony SP) ile hastaların tam kanından ekstrakte edildi.
- DNA örnekleri daha sonra bir mikrolaka okuyucu (Molecular Devices SpectraMax Gemini XS) tarafından bir floresans boya bazlı analiz (PicoGreen dsDNA reaktifi) kullanılarak ölçüldü.
- Tüm genom dizileme kütüphaneleri, otomasyon için küçük değişikliklerle (Hamilton STAR Liquid Handling System) Illumina TruSeq DNA PCR-Free HT Kitaplık Hazırlama Kiti kullanılarak parçalanmış DNA'dan üretildi.
- Sıralama kütüphaneleri, KAPA qPCR Niceleme Kiti (Roche Light Cycler 480 Instrument II) kullanılarak ölçüldü ve 151+8+8+151 döngüsü kullanılarak aS4 Reaktif Kiti (300 döngü) kullanılarak bir Illumina NovaSeq 6000'de normalleştirme ve dizilemeden sonra 24 plex havuzu olarak birleştirildi parametreleri çalıştırıldı.
- Illumina HAS2.2 hattı kullanılarak birincil dizileme verilerinin çoğullaması kaldırıldı ve temel kalite, kapsam, kopyalar ve kontaminasyon için örnek düzeyinde kalite kontrolü gerçekleştirildi.
- Tüm sıralama tarihi daha sonra Burrows–Wheeler Aligner (BWA) ve hizalama ve değişkenler çağrısı için Genome Analysis Toolkit (GATK) en iyi Uygulama hattı ile işlendi.

### 3. 2. 2. Analiz

- Yapılan testte intronik bölgeler kapsanmamış olup, taranmış olan genleri kodlayan ekzonlar ve ekzon–intron sınırları 20 baza kadar kapsanmıştır. Popülasyon frekansı %0,05'in üstünde olan varyantlar polimorfizm olarak değerlendirilmiştir.

- Analiz sırasında mutasyon grupları homozigot resesive, otozomal dominant, kompond heterezigot, X'e bağlı resesive v dominant olmak ve digenik olma durumuna göre gruplara ayrılarak incelenmiştir. Bu gruplar arasından popülasyon frekansı %0,05'den küçük olan, CADD (combined annotation dependent depletion) skoru 20 nin üstünde olan ve gen gücü yüksek olan genlerdeki değişimler hedef olarak ayrılmıştır.

- Analiz sürecinde farklı veri bankaları kullanılmıştır. Kullanılan Clinvar, HGMD (Human Gene Mutation Database), OMIM(Online Mendelian Inheritance in Man), UCSC, Genecards, Entrez veri tabanları belli aralıklarla güncellenmektedir ve raporlama tarihinde her veri bankasının en güncel hali baz alınmıştır. Daha önce patojen olarak belirtilen bir varyant, güncellemeden sonra benign ya da önemi bilinmeyen varyant olarak tanımlanabilir veya bunun tam tersi de geçerlidir.

- Benign varyantlar değerlendirmede belirtilmemiştir. Bu rapor analizi tıbbi genetik uzmanı tarafından yapılmıştır. Sonuçlar klinik temelde ve literatür verileri eşliğinde değerlendirilmiştir. Analiz sırasında yalnızca ekzon ve ekzon-intron sınırları kapsanmıştır ve test sonucunda bu bölgelerdeki frameshift insersiyon/delesyonlar, non-frameshift insersiyon/delesyonlar, non-sinonim varyantlar, splice bölgesi donor-akseptör varyantları değerlendirmeye alınmıştır.

- Sinonim varyantlar, UTR (untranslated region) ve derin intron varyantları dışlanmıştır. Yeni nesil dizilemede testin doğruluk oranı çalışılan DNA bölgesinin özelliğine göre değişiklik gösterebilir. Yapılan çalışma ile poliploidi, anöploidi, halka (ring) kromozomlar, yapısal kromozom anomalileri, büyük delesyon ve duplikasyonlar, dengeli kromozomal değişiklikler (translokasyon, inversiyon), uniparental dizomi, tekrar dizisi bölgeleri hedeflenmemiştir ve bu şekilde yapılmıştır.

### 3. 2. 3. Değerlendirme ve İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi yapıldı. Elde edilen sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Bu değişkenlerden normal dağılıma uygun olmayanların gruplara göre karşılaştırılmasında iki grup içeren kategorik değişkenler için Mann-Whitney U testi,  ve daha fazla grup içeren kategorik değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bu değişkenlerden normal dağılıma uygun olanların gruplara göre karşılaştırılmasında iki grup içeren kategorik değişkenler için student t testi,  ve daha fazla grup içeren kategorik değişkenler için Varyans analizi (ANOVA) testi kullanılmıştır. Yapılan Kruskal Wallis testi/ANOVA testi sonucunda farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için posthoc (oklu karşılaştırma) testlerinden Dunn testi/Tukey testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile test edilmiştir. Analizler SPSS 22. 0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

### 3. 2. 4. Etik Kurul İzni

Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı **2020-09-11T20-25-16** Bilimsel Araştırma Platformu ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu **GO21/210** numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.



## 4. BULGULAR

Bu araştırmaya 1 Mayıs 2020 - 1 Mayıs 2021 yılları arasında Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine başvuran T.C. Sağlık Bakanlığı MIS-C vaka tanımını karşılayan 40 çocuk hasta (0-18 yaş) dahil edilmiştir.

### 4.1. Olguların Demografik Ve Klinik Özellikleri

#### 4.1.1. Demografik Özellikler

MIS-C tanısı alan 40 çocuk hastanın medyan yaşı 6,3 yıl (minimum(min)-maksimum(maks): 3,6 ay-16,9 yıl) idi ve %60 (n=24) erkek idi. Bu hastalardan; bir hasta ventrikül/periton şant, hidrosefali ve epilepsi, bir hasta epilepsi, bir hasta böbrek taşı, bir hasta bahar alerjisi, bir hasta talasemi taşıyıcılığı ve bir hasta demir eksikliği nedeni ile izleniyordu. Bir hastada ise 3 yıldır döküntüleri olup etyolojisi henüz belli değildi. Hastaların 1 hasta hariç diğer hastaların (%97,5, n=39) aşıları tam idi. MIS-C tanısı alan hastaların %30 (n=12)'u daha önce herhangi bir nedenle hastaneye yatış öyküsü vardı. Hastaların %42,5 (n=17)'inin daha önce ameliyat olma öyküsü vardı. Hastaların %35,5 (n=15)'de anne ve baba arasında akrabalık vardı. Anne medyan yaşı 34 yıl (min-maks; 22-48 yıl) idi ve bir anne daha hipertansiyona bağlı exitus olmuştu. Baba medyan yaşı ise 39 yıl (min-maks; 22-60 yıl)'dı ve bir babanın daha önce trafik kazası ve bir babada myokard infarktüsü nedeni ile eksitus olduğu öğrenildi. Annelerin %47,5'inde (n=17) altta yatan en az bir hastalık vardı (diyabetes mellitus(n=3), hipertansiyon(n=2), obezite (n=1), astım (n=3), mitral darlık (n=1), migren (n=1), hipotroidi (n=1), talasemi taşıyıcılığı (n=1), pıhtılaşma bozukluğu (n=1), kalça çıkıklığı (n=2), sakroileit (n=1), böbrek taşı (n=1), Hepatit B taşıyıcılığı (n=1), egzema (n=1)). Babaların ise %20 (n=8)'sinde altta yatan en az bir hastalık vardı (diyabetes mellitus (n=2), koroner

kalp hastalığı (n=2), astım (n=2), guatr (n=1), intrakraniyal patoloji (n=1), görme kaybı (n=1), mide ülseri (n=1), Hepatit B taşıyıcılığı (n=1)). MIS-C tanısı alan hastaların %92,5 (n=37) en az bir kardeşi vardı ve medyan kardeş sayısı 2 (min-maks ;0-5) idi.

Ailede COVID-19 öyküsü %22,5 (n=9) iken akrabalarda %55 (n=22) COVID-19 öyküsü mevcuttu. Aile içi veya akrabalarda COVID-19'a bağlı ölüm yoktu.

#### 4. 1. 2. MIS-C Klinik Özellikleri

Hastalarda semptom süresi medyan 4 gün (IQR %25-75; 2-5 gün) idi. Hastaların hepsinde %100 (n=40) ateş şikayeti vardı. Bunun dışında başlıca en sık semptomlar sırası ile; karın ağrısı (%62,5, n=25), konjoktivit (%57,5, n=23) ve bulantı (%55, n=22) idi. Hastanın ayrıntılı olarak semptomları **Tablo 4.1**'de verilmiştir. Hastaların başvuru anında %50 (n=20) ateşi 38° derece ve üstünde idi. Yine başvuru anında hastaların %10 (n=4) oksijen saturasyonu %92'nin altında idi.

Hastaların vaka tanımını T.C. Sağlık Bakanlığı vaka kriterlerine göre yapıldı. Hastaların %22,5 (n=9) hafif; %37,5 (n=15) orta ve %40 (n=16) ağır MIS-C grubunda idi (**Şekil 4.1**).

MIS-C tanısı alan çocuk hastaların %22,5 (n=9) servis şartlarında izlenirken, %77,5 (n=31) genel durumlarının orta-kötü olması nedeni çocuk yoğun bakımda izlendi. Yoğun bakımda izlenen hastaların %51,6 (n=16) inotrop ve/veya IL-1/IL-6 blokör ihtiyacı oldu ve bu hasta grubu ağır MIS-C olarak değerlendirildi.

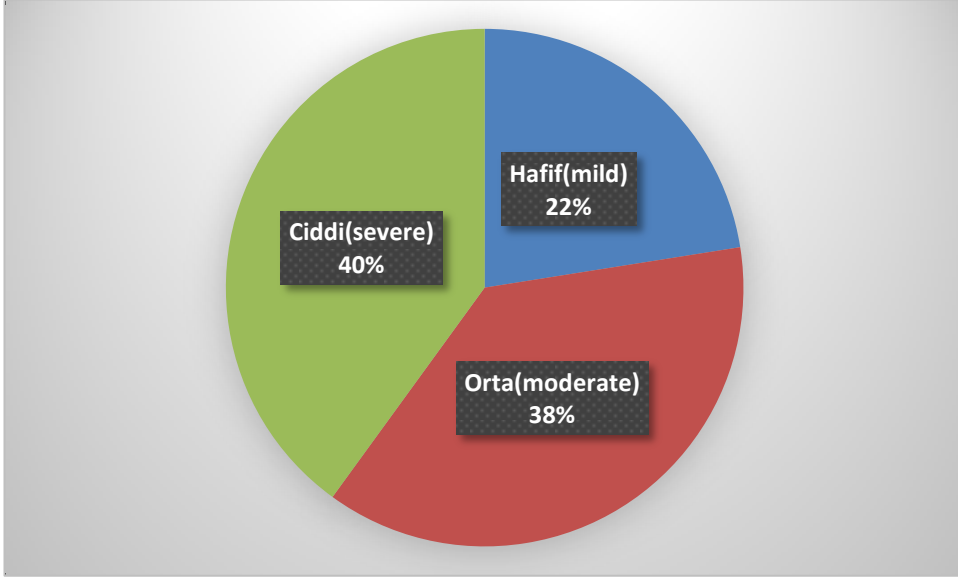
Hiçbir hastanın mekanik ventilatör ihtiyacı olmadı; bununla birlikte hastaların %10 (n=4)'u diğer solunum desteklerine ihtiyacı oldu (3 hastanın yüksek

akımlı oksijen ihtiyacı ve 1 hastada rezervuarlı maske ile oksijen). Hiçbir hasta taburcu edilirken oksijen desteğine ihtiyaç duymadı.

MIS-C hastalarında hastanede medyan yatış günü 9 gün (min-maks; 5-16 gün) idi. Yoğun bakımda kalış süresi ise medyan 4 gün (min-maks; 1-9 gün) (n=31) idi. Hastaların klinik ağırlık ile kategorik ve sayısal demografik özelliklerinin dağılımı **Tablo 4.2, Tablo 4.3, Tablo 4.4, Tablo 4.5**'de verilmiştir. Hafif MIS-C grubunda kız cinsiyet daha fazla idi (**p=0,028**). Ailede COVID-19 geçirme öyküsü hafif MIS-C grubunda daha fazla idi (**p=0,026**) (**Tablo 4.2**). Yoğun bakıma yatış ağır MIS-C grubunda daha fazla idi (**p=0,005**) (**Tablo 4.3**).

**Tablo 4.1.** Hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri.

	Var	Yok		Var	Yok
	%(n)	%(n)		%(n)	%(n)
<b>SEMPTOM</b>			<b>SEMPTOM</b>		
<b>Ateş</b>	%100(40)	%0(0)	<b>Mukokütanöz Tutulum</b>	% 17,5(7)	% 82,5(33)
<b>Abdominal Ağrı</b>	%62,5(25)	%37,5(15)	<b>Tat Kaybı</b>	% 15(6)	%85(34)
<b>Konjunktivit</b>	%57,5 (23)	%42,5(17)	<b>Kas ağrısı</b>	%15 (6)	% 85(34)
<b>Bulantı</b>	% 55(22)	%45(15)	<b>Göğüs Ağrısı</b>	%12,5 (5)	%87,5(35)
<b>Kusma</b>	% 50(20)	%50(20)	<b>Servikal Lap</b>	%7,5 (3 )	%92,5(37)
<b>İshal</b>	%42,5 (17)	% 57,5(23)	<b>Nöbet</b>	% 2(5)	%98(35)
<b>Döküntü</b>	%47,5 (19)	%52,5 (21)	<b>Anozmi</b>	%5 (2)	%95 (38)
<b>Öksürük</b>	% 25(10)	%75 (30)	<b>Vücutta Şişlik</b>	%5 (2)	%95 (38)
<b>Baş dönmesi</b>	% 20(8)	%80(32)	<b>Boğaz Ağrısı</b>	%5 (2)	%95 (38)
<b>Nefes Darlığı</b>	%17,5(7)	%82,5(33)	<b>Deskuamasyon</b>	% 2,5(1)	%97,5(39)



Şekil 4.1. MIS-C klinik ağırlık derecelendirilmesi.

**Tablo 4.2.** Hastaların klinik ağırlık (hafif, orta ve ağır) ve kategorik demografik özelliklerin ilişkisi.

		HAFIF	ORTA	AĞIR	P
		n (%)	n (%)	n (%)	
CİNSİYET	KIZ	7 (77,78 )	5 (33,33 )	4 (25 )	0,028*
	ERKEK	2 (22,22 )	10 (66,67 )	12 (75 )	
YB_YATIS	EVET	0 (0 )	15 (100 )	16 (100 )	0,001*
	HAYIR	9 (100 )	0 (0 )	0 (0 )	
AKRABALIK	VAR	3 (33,33 )	5 (33,33 )	7 (43,75 )	0,801
	YOK	6 (66,67 )	10 (66,67 )	9 (56,25 )	
ALTTA_HASTALIK	VAR	2 (22,22 )	3 (20 )	2 (12,5 )	0,786
	YOK	7 (77,78 )	12 (80 )	14 (87,5 )	
HASTANE_YATIŞ_ÖYKÜSÜ	VAR	1 (11,11 )	7 (46,67 )	4 (25 )	0,157
	YOK	8 (88,89 )	8 (53,33 )	12 (75 )	
AMELİYAT_ÖYKÜSÜ	VAR	2 (22,22 )	7 (46,67 )	8 (50 )	0,370
	YOK	7 (77,78 )	8 (53,33 )	8 (50 )	
ANNE_HASTALIK	VAR	5 (55,56 )	6 (40 )	6 (37,5 )	0,660
	YOK	4 (44,44 )	9 (60 )	10 (62,5 )	
BABA_HASTALIK	VAR	1 (11,11 )	5 (33,33 )	2 (12,5 )	0,263
	YOK	8 (88,89 )	10 (66,67 )	14 (87,5 )	
KARDEŞ	VAR	9 (100 )	13 (86,67 )	15 (93,75 )	0,472
	YOK	0 (0 )	2 (13,33 )	1 (6,25 )	
KARDEŞ_HASTALIK	VAR	3 (33,33 )	2 (15,38 )	6 (40 )	0,351
	YOK	6 (66,67 )	11 (84,62 )	9 (60 )	
AKRABA_COVİD_GEÇİREN	VAR	5 (55,56 )	9 (60 )	8 (50 )	0,855
	YOK	4 (44,44 )	6 (40 )	8 (50 )	
AİLEDE_COVİD_GEÇİREN	VAR	5 (55,56 )	2 (13,33 )	2 (12,5 )	0,026*
	YOK	4 (44,44 )	13 (86,67 )	14 (87,5 )	

\*p<0,05; Ki-kare testi

**Tablo 4.3.** Hastaların klinik ağırlık (hafif ve ortaya karşı ağır) ve kategorik demografik özelliklerin ilişkisi.

		HAFİF+ORTA	AĞIR	P
		n (%)	n (%)	
CİNSİYET	KIZ	12 (50 )	4 (25 )	0,114
	ERKEK	12 (50 )	12 (75 )	
YOĞUN BAKIM_YATIŞ	EVET	15 (62,5 )	16 (100 )	0,005*
	HAYIR	9 (37,5 )	0 (0 )	
AKRABALIK	VAR	8 (33,3 )	7 (43,8 )	0,505
	YOK	16 (66,7 )	9 (56,3 )	
ALTTA_HASTALIK	VAR	5 (20,8 )	2 (12,5 )	0,497
	YOK	19 (79,2 )	14 (87,5 )	
HASTANE_YATIŞ_ÖYKÜSÜ	VAR	8 (33,3 )	4 (25 )	0,573
	YOK	16 (66,7 )	12 (75 )	
AMELİYAT_ÖYKÜSÜ	VAR	9 (37,5 )	8 (50 )	0,433
	YOK	15 (62,5 )	8 (50 )	
ANNE_HASTALIK	VAR	11 (45,8 )	6 (37,5 )	0,601
	YOK	13 (54,2 )	10 (62,5 )	
BABA_HASTALIK	VAR	6 (25 )	2 (12,5 )	0,333
	YOK	18 (75 )	14 (87,5 )	
KARDEŞ	VAR	22 (91,7 )	15 (93,8 )	0,806
	YOK	2 (8,3 )	1 (6,3 )	
KARDEŞ_HASTALIK	VAR	5 (22,7 )	6 (40 )	0,259
	YOK	17 (77,3 )	9 (60 )	
AKRABA_COVİD_GEÇİREN	VAR	14 (58,3 )	8 (50 )	0,604
	YOK	10 (41,7 )	8 (50 )	
AİLEDE_COVİD_GEÇİREN	VAR	7 (29,2 )	2 (12,5 )	0,216
	YOK	17 (70,8 )	14 (87,5 )	

\*p<0,05; Ki-kare testi

**Tablo 4.4.** Hastaların klinik ağırlık (hafif, orta ve ağır) ve sayısal demografik özelliklerin ilişkisi.

		ORT±SS	MEDYAN (%25-%75)	p
YAŞ (YIL)	HAFİF	6,6 ± 4,15	5,6 (4,8 -9,8 )	0,611§
	ORTA	6,67 ± 5,9	4,2 (0,8 -12,5 )	
	AĞIR	8,36 ± 5,31	6,65 (4 -13,95 )	
YATIŞ SÜRE(GÜN)	HAFİF	7,89 ± 4,54	7 (6 -8 )	0,056‡
	ORTA	8,13 ± 3,36	7 (6 -10 )	
	AĞIR	10,27 ± 2,79	10 (8 -13 )	
YOĞUN BAKIM YATIŞ SÜRE(GÜN)	HAFİF	-	-	0,001*‡
	ORTA	2,73 ± 0,96	3 (2 -4 )	
	AĞIR	5,81 ± 2,40	6 (3,5 -8,0 )	
ANNE YAŞ(YIL)	HAFİF	37 ± 4,82	38 (34 -40 )	0,472§
	ORTA	34,07 ± 7,52	34 (27 -41 )	
	AĞIR	33,4 ± 7,72	32 (27 -37 )	
BABA YAŞ(YIL)	HAFİF	43,78 ± 8,44	43 (37 -47 )	0,267§
	ORTA	38,07 ± 7,88	38 (32 -44 )	
	AĞIR	38,6 ± 9,59	39 (30 -48 )	
KARDEŞ_SAYI	HAFİF	2,67 ± 1,22	3 (2 -3 )	0,289‡
	ORTA	1,87 ± 1,06	2 (1 -2 )	
	AĞIR	2,13 ± 1,2	2 (1 -3 )	
SEMPTOM_SÜRE(GÜN)	HAFİF	3,44 ± 2,24	3 (1 -5 )	0,477‡
	ORTA	3,36 ± 1,5	4 (2 -4 )	
	AĞIR	4,41 ± 1,94	3,75 (3 -7 )	

\*p<0,05; ‡Kruskal Wallis testi, §ANOVA testi.

**Tablo 4.5.** Hastaların klinik ağırlık (hafif ve ortaya karşı ağır) ve sayısal demografik özelliklerin ilişkisi.

		ORT±SS	MEDYAN(%25-%75)	p
YAŞ (YIL)	HAFİF+ORTA	6,65 ± 5,21	5,25 (1,35 -10,5 )	0,318§
	AĞIR	8,36 ± 5,31	6,65 (4 -13,95 )	
YATIŞ_SÜRE (GÜN)	HAFİF+ORTA	<b>8,04 ± 3,75</b>	<b>7 (6 -9 )</b>	<b>0,001*‡</b>
	AĞIR	<b>10,27 ± 2,79</b>	<b>10 (8 -13 )</b>	
YOĞUNBAKIM YATIŞ SÜRE (GÜN)	HAFİF+ORTA	<b>2,73 ± 0,96</b>	<b>3 (2 -4 )</b>	<b>0,001*‡</b>
	AĞIR	5,81 ± 2,4	6 (3,5 -8 )	
ANNE YAŞ (YIL)	HAFİF+ORTA	35,17 ± 6,68	36 (31 -40,5 )	0,454§
	AĞIR	33,4 ± 7,72	32 (27 -37 )	
BABA YAŞ (YIL)	HAFİF+ORTA	40,21 ± 8,4	39 (35 -44,5 )	0,595§
	AĞIR	38,6 ± 9,59	39 (30 -48 )	
KARDEŞ_SAYI	HAFİF+ORTA	2,17 ± 1,17	2 (1,5 -3 )	0,830‡
	AĞIR	2,13 ± 1,2	2 (1 -3 )	
SEMPTOM_SÜRE (GÜN)	HAFİF+ORTA	3,39 ± 1,78	4 (2 -4 )	0,207‡
	AĞIR	4,41 ± 1,94	3,75 (3 -7 )	

\*p<0,05; ‡Kruskal Wallis testi, §ANOVA testi.

Hastaların semptomları ile klinik ağırlık arasındaki ilişki aşağıda **Tablo 4.6** ve **Tablo 4.7**'de verilmiştir. Ağır grupta tat kaybı, hafif+orta gruba göre daha fazla idi (**p=0,019**) (**Tablo 4.7**). Bunun dışında, diğer semptomlar ve klinik ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi, homojen bir dağılım söz konusu idi.



**Tablo 4.6.** Hastaların semptomları ile klinik ağırlık (hafif, orta ve ağır) arasındaki ilişki.

		HAFİF	ORTA	AĞIR	P
		n (%)	n (%)	n (%)	
ATEŞ	VAR	9 (100)	15 (100)	16 (100)	-
	YOK	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
DÖKÜNTÜ	VAR	5 (55,56)	6 (40)	8 (50)	0,736
	YOK	4 (44,44)	9 (60)	8 (50)	
KONJUKTİVİT	VAR	4 (44,44)	7 (46,67)	12 (75)	0,187
	YOK	5 (55,56)	8 (53,33)	4 (25)	
ABDOMİNAL_AĞRI	VAR	6 (66,67)	10 (66,67)	9 (56,25)	0,801
	YOK	3 (33,33)	5 (33,33)	7 (43,75)	
BULANTI	VAR	4 (44,44)	11 (73,33)	7 (43,75)	0,196
	YOK	5 (55,56)	4 (26,67)	9 (56,25)	
KUSMA	VAR	3 (33,33)	10 (66,67)	7 (43,75)	0,233
	YOK	6 (66,67)	5 (33,33)	9 (56,25)	
İSHAL	VAR	3 (33,33)	7 (46,67)	7 (43,75)	0,808
	YOK	6 (66,67)	8 (53,33)	9 (56,25)	
NEFES DARLIĞI	VAR	1 (11,11)	3 (20)	3 (18,75)	0,845
	YOK	8 (88,89)	12 (80)	13 (81,25)	
BAŞ DÖNMESİ	VAR	1 (11,11)	3 (20)	4 (25)	0,707
	YOK	8 (88,89)	12 (80)	12 (75)	
NÖBET	VAR	0 (0)	1 (6,67)	1 (6,25)	0,736
	YOK	9 (100)	14 (93,33)	15 (93,75)	
ANOZMİ	VAR	0 (0)	1 (6,67)	1 (6,25)	0,736
	YOK	9 (100)	14 (93,33)	15 (93,75)	

**Tablo 4.6.** Hastaların semptomları ile klinik ağırlık (hafif, orta ve ağır) arasındaki ilişki (Devam).

		HAFİF	ORTA	AĞIR	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
TAT_KAYBI	VAR	0 (0)	1 (6,67)	5 (31,25)	0,057
	YOK	9 (100)	14 (93,33)	11 (68,75)	
DİĞER_NÖROLOJİK	VAR	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	YOK	9 (100)	15 (100)	16 (100)	
GÖĞÜS_AĞRISI	VAR	0 (0)	3 (20)	2 (12,5)	0,358
	YOK	9 (100)	12 (80)	14 (87,5)	
ÖKSÜRÜK	VAR	3 (33,33)	4 (26,67)	3 (18,75)	0,709
	YOK	6 (66,67)	11 (73,33)	13 (81,25)	
BOĞAZ_AĞRISI	VAR	1 (11,11)	0 (0)	1 (6,25)	0,461
	YOK	8 (88,89)	15 (100)	15 (93,75)	
SERVİKAL_LENFADENOPATİ	VAR	1 (11,11)	0 (0)	2 (12,5)	0,375
	YOK	8 (88,89)	15 (100)	14 (87,5)	
VÜCUTTA_ŞİŞLİK	VAR	1 (11,11)	1 (6,67)	0 (0)	0,441
	YOK	8 (88,89)	14 (93,33)	16 (100)	
KAS_AĞRISI	VAR	0 (0)	2 (13,33)	4 (25)	0,237
	YOK	9 (100)	13 (86,67)	12 (75)	
MUKOKUTANÖZ_TUTULUM	VAR	1 (11,11)	1 (6,67)	5 (31,25)	0,168
	YOK	8 (88,89)	14 (93,33)	11 (68,75)	
DESKUAMASYON	VAR	0 (0)	1 (6,67)	0 (0)	0,425
	YOK	9 (100)	14 (93,33)	16 (100)	

**Tablo 4.7.** Hastaların semptomları ile klinik ağırlık (hafif ve ortaya karşı ağır) arasındaki ilişki.

		HAFİF+ORTA	AĞIR	p
		n (%)	n (%)	
ATEŞ	VAR	24 (100 )	16 (100 )	-
	YOK	0 (0 )	0 (0 )	
DÖKÜNTÜ	VAR	11 (45,83 )	8 (50 )	0,796
	YOK	13 (54,17 )	8 (50 )	
KONJKTİVİT	VAR	11 (45,83 )	12 (75 )	0,068
	YOK	13 (54,17 )	4 (25 )	
ABDOMİNAL_AĞRI	VAR	16 (66,67 )	9 (56,25 )	0,505
	YOK	8 (33,33 )	7 (43,75 )	
BULANTI	VAR	15 (62,5 )	7 (43,75 )	0,243
	YOK	9 (37,5 )	9 (56,25 )	
KUSMA	VAR	13 (54,17 )	7 (43,75 )	0,519
	YOK	11 (45,83 )	9 (56,25 )	
İSHAL	VAR	10 (41,67 )	7 (43,75 )	0,896
	YOK	14 (58,33 )	9 (56,25 )	
NEFES DARLĞI	VAR	4 (16,67 )	3 (18,75 )	0,865
	YOK	20 (83,33 )	13 (81,25 )	
BAŞ DÖNMESİ	VAR	4 (16,67 )	4 (25 )	0,519
	YOK	20 (83,33 )	12 (75 )	
NÖBET	VAR	1 (4,17 )	1 (6,25 )	0,767
	YOK	23 (95,83 )	15 (93,75 )	
ANOZMİ	VAR	1 (4,17 )	1 (6,25 )	0,767
	YOK	23 (95,83 )	15 (93,75 )	

**Tablo 4.7.** Hastaların semptomları ile klinik ağırlık (hafif ve ortaya karşı ağır) arasındaki ilişki (Devam).

		HAFİF+ORTA	AĞIR	p
		n (%)	n (%)	
TAT_KAYBI	VAR	1 (4,17)	5 (31,25)	0,019*
	YOK	23 (95,83)	11 (68,75)	
DİĞER_NÖROLOJİK	VAR	0 (0)	0 (0)	-
	YOK	24 (100)	16 (100)	
GÖĞÜS_AĞRISI	VAR	3 (12,5)	2 (12,5)	1,000
	YOK	21 (87,5)	14 (87,5)	
ÖKSÜRÜK	VAR	7 (29,17)	3 (18,75)	0,456
	YOK	17 (70,83)	13 (81,25)	
BOĞAZ_AĞRISI	VAR	1 (4,17)	1 (6,25)	0,767
	YOK	23 (95,83)	15 (93,75)	
SERVİKAL_LENFADENOPATİ	VAR	1 (4,17)	2 (12,5)	0,327
	YOK	23 (95,83)	14 (87,5)	
VÜCUTTA_ŞİŞLİK	VAR	2 (8,33)	0 (0)	0,236
	YOK	22 (91,67)	16 (100)	
KAS_AĞRISI	VAR	2 (8,33)	4 (25)	0,148
	YOK	22 (91,67)	12 (75)	
MUKOKUTANÖZ_TUTLUM	VAR	2 (8,33)	5 (31,25)	0,062
	YOK	22 (91,67)	11 (68,75)	
DESKUAMASYON	VAR	1 (4,17)	0 (0)	0,408
	YOK	23 (95,83)	16 (100)	

\*p<0,05; Ki-kare testi

### 4. 1. 3. MIS-C Laboratuvar Özellikleri

Hastaların hem tanısını koymak, MIS-C kriterlerini desteklemek ve tedavi yanıtı değerlendirmek için tam kan sayımı, serum biyokimya ile kültür tetkikleri yapıldı. Ayrıca gerekli görülen hastalardan posterior-anterior akciğer grafisi (PAAC) gibi görüntüleme ve tetkikleri ile ekokardiografi (%57,5, n=23) yapıldı.

Hastaların klinik ağırlık derecelerine göre laboratuvar parametreleri ilişkisi **Tablo 4.8** ve **Tablo 4.9**'da verilmiştir. Ferritin değeri ağır grupta anlamlı olarak diğer gruplara göre yüksekti (**p=0,013**). Kan üre azotu (BUN) ağır grupta diğerlerine göre anlamlı olarak yüksekti (**p=0,018**) ve trombosit değeri ağır grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü (**p=0,029**) (**Tablo 4.8**). **Tablo 4.9**'da ikili karşılaştırmalarda da (hafif+orta ve ağır) yine sırası ile BUN, ferritin ve trombosit değerlerinde üçlü gruba benzer şekilde istatistiksel farklılık vardı (**p=0,009**, **p=0,005**, **p=0,008**). Ayrıca ikili karşılaştırma ağır grupta troponin I (**p=0,017**) ve NT-proBNP (**p=0,023**) değeri daha yüksek bulundu. Lenfosit ve monosit değerleri ise istatistik olarak sınırda çıktı (**p=0.051**, **p=0.051**).

**Tablo 4.8.** Hastaların klinik ağırlık derecelerine (hafif, orta ve ağır) göre laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki.

DEĞİŞKENLER		ORT±SS	MEDYAN (%25-%75)	P
CRP (mg/dL)	HAFİF	182,02 ± 57,17	162,6 (146,5 -211,5 )	0,867§
	ORTA	184,42 ± 62,13	165,8 (140,2 -243,6 )	
	AĞIR	195,38 ± 80,7	196,3 (127,1 -265,15 )	
PROKALSİTONİN (µg/L)	HAFİF	16,73 ± 19	7,49 (1,54 -34,52 )	0,857‡
	ORTA	6,95 ± 7,51	2,21 (1,4 -12,03 )	
	AĞIR	11,05 ± 21,61	5,16 (1,08 -9,22 )	
LDH (U/L)	HAFİF	277,33 ± 66,08	276 (226 -330 )	0,368§
	ORTA	266,27 ± 61,17	262 (209 -324 )	
	AĞIR	310,06 ± 114,56	299,5 (221,5 -407 )	
GGT** (U/L)	HAFİF	11,89 ± 6,64	12 (6 -15 )	0,079‡
	ORTA	39,07 ± 42,38	27 (10 -68 )	
	AĞIR	26,13 ± 19,88	21,5 (15 -26,5 )	
PROTEİN (mg/dL)	HAFİF	61,19 ± 5,38	63 (56,5 -65,4 )	0,430‡
	ORTA	60,47 ± 9,13	60,5 (51,4 -66,2 )	
	AĞIR	58,03 ± 5,81	56,4 (53,65 -61,8 )	
ALBÜMİN (mg/dL)	HAFİF	40,7 ± 5,22	41,4 (37 -44,9 )	0,101§
	ORTA	38,91 ± 6,61	38,8 (33,3 -42,6 )	
	AĞIR	36,16 ± 3,27	36 (33,35 -39,05 )	
ALT** (U/L)	HAFİF	18,89 ± 15,14	14 (12 -20 )	0,240§
	ORTA	24,87 ± 19,76	19 (11 -34 )	
	AĞIR	32,13 ± 19,99	28 (14 -44,5 )	

**Tablo 4.8.** Hastaların klinik ağırlık derecelerine (hafif, orta ve ağır) göre laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki (Devam).

DEĞİŞKENLER		ORT±SS	MEDYAN (%25-%75)	P
AST** (U/L)	HAFİF	37,33 ± 35,99	31 (16 -36 )	0,289‡
	ORTA	30 ± 7,37	29 (27 -32 )	
	AĞIR	51,81 ± 36,94	31 (28,5 -76 )	
BUN (mg/dL)	HAFİF	<b>13,33 ± 10,05</b>	<b>10 (8 -14 )<sup>ab</sup></b>	<b>0,018‡</b>
	ORTA	<b>10,93 ± 9,45</b>	<b>9 (6 -11 )<sup>a</sup></b>	
	AĞIR	<b>15,75 ± 8,44</b>	<b>12,5 (10 -20 )<sup>b</sup></b>	
KREATİNİN (mg/dL)	HAFİF	0,75 ± 0,27	0,66 (0,63 -0,71 )	0,635‡
	ORTA	0,83 ± 0,38	0,64 (0,58 -1,01 )	
	AĞIR	0,87 ± 0,34	0,82 (0,6 -1,05 )	
NA** (mmol/L)	HAFİF	136,22 ± 4,63	137 (136 -138 )	0,241§
	ORTA	135,4 ± 3,89	136 (133 -138 )	
	AĞIR	133,56 ± 3,81	134 (131,5 -136,5 )	
BEYAZ KÜRE (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF	16541,11 ± 7894,82	15060 (10320 -23360 )	0,317
	ORTA	13304 ± 5066,7	12860 (10100 -16320 )	
	AĞIR	12284,38 ± 4979,99	10840 (8190 -16855 )	
HEMOGLOBİN (g/dL)	HAFİF	11,37 ± 1,03	11 (10,8 -12,3 )	0,969§
	ORTA	11,27 ± 2,2	11,1 (10,5 -12,1 )	
	AĞIR	11,2 ± 1,15	11,1 (10,35 -11,75 )	
TROMBOSİT (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF	<b>277000 ± 80554,33<sup>a</sup></b>	<b>297000 (289000 -314000 )</b>	<b>0,029*§</b>
	ORTA	<b>260006,67 ± 138718,16<sup>a</sup></b>	<b>249000 (170000 -297000 )</b>	
	AĞIR	<b>176312,5 ± 60071,87<sup>b</sup></b>	<b>169000 (137500 -211500 )</b>	

**Tablo 4.8.** Hastaların klinik ağırlık derecelerine (hafif, orta ve ağır) göre laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki (Devam).

DEĞİŞKENLER		ORT±SS	MEDYAN (%25-%75)	p
MCV (fL)	HAFİF	73,88 ± 7,59	75,3 (71,5 -79,3 )	0,749‡
	ORTA	76,9 ± 4,71	77,6 (73,5 -79,5 )	
	AĞIR	76,97 ± 4,67	76,1 (74,85 -80,4 )	
NÖTROFİL (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF	10466,67 ± 5793	10160 (6740 -16380 )	0,865§
	ORTA	9492 ± 4105,18	10370 (5060 -11770 )	
	AĞIR	10213,75 ± 4694,13	8265 (6325 -14785 )	
LENFOSİT (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF	3194,44 ± 2496,22	2010 (1460 -4440 )	0,113‡
	ORTA	2580 ± 2035,58	2440 (870 -3560 )	
	AĞIR	1470,63 ± 973,42	1155 (735 -1870 )	
MONOSİT (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF	1286,67 ± 1171,97	850 (360 -2230 )	0,079‡
	ORTA	681,47 ± 560,85	450 (240 -900 )	
	AĞIR	423,75 ± 293,1	390 (230 -470 )	
EOZİNOFİL (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF	422,22 ± 709,15	180 (110 -230 )	0,296
	ORTA	376,67 ± 805,36	150 (40 -360 )	
	AĞIR	120,63 ± 117,73	110 (20 -175 )	
MPV (fl)	HAFİF	10,34 ± 0,8	10,8 (9,6 -11 )	0,050§
	ORTA	9,68 ± 0,82	9,8 (8,7 -10,2 )	
	AĞIR	10,33 ± 0,72	10,2 (9,7 -10,9 )	
FERRİTİN (ml/ng)	HAFİF	299,6 ± 489,33	146,2 (99,9 -184,3 ) <sup>b</sup>	0,013*‡
	ORTA	390,04 ± 405,33	293,7 (85,5 -496 ) <sup>ab</sup>	
	AĞIR	886,73 ± 1100,48	425,6 (220,05 -1033,9 ) <sup>a</sup>	



**Tablo 4.8.** Hastaların klinik ağırlık derecelerine (hafif, orta ve ağır) göre laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki (Devam).

DEĞİŞKENLER		ORT±SS	MEDYAN (%25-%75)	p
D_DİMER (ng/ml)	HAFİF	2,53 ± 2,76	1,12 (0,77 -3,9 )	0,286‡
	ORTA	2,99 ± 2,43	1,89 (1,35 -3,85 )	
	AĞIR	3,96 ± 3,81	2,45 (1,71 -5 )	
FİBRİNOJEN (mg/dL)	HAFİF	581,14 ± 151,73	549,07 (523,66 -637,67 )	0,206§
	ORTA	493,57 ± 163,17	477,01 (373,74 -709,42 )	
	AĞIR	471,98 ± 128,21	461,17 (402,99 -523,66 )	
APTT (sn)	HAFİF	25,42 ± 3,02	25,9 (23,2 -27,1 )	0,721§
	ORTA	26,95 ± 5,72	26,5 (21,2 -31,7 )	
	AĞIR	26,06 ± 4,19	27,05 (22,15 -28,85 )	
INR	HAFİF	1,18 ± 0,08	1,19 (1,14 -1,22 )	0,180§
	ORTA	1,29 ± 0,17	1,24 (1,18 -1,46 )	
	AĞIR	1,28 ± 0,16	1,26 (1,21 -1,33 )	
TROPONİN_I (ng/ml)	HAFİF	0,06 ± 0,13	0,01 (0 -0,05 )	0,056‡
	ORTA	0,11 ± 0,27	0 (0 -0,02 )	
	AĞIR	0,22 ± 0,28	0,18 (0,01 -0,27 )	
NT_PROBNP (pg/ml)	HAFİF	4600,34 ± 8841,72	685 (277 -2379 )	0,077‡
	ORTA	3229,93 ± 5666,44	1228 (236 -5026 )	
	AĞIR	31383,06 ± 86875,06	9083 (1222,5 -18836 )	
ESH (mm/saat)	HAFİF	30 ± 17,94	31 (22 -38 )	0,968§
	ORTA	31,25 ± 22,47	27 (13 -49,5 )	
	AĞIR	28,43 ± 15,73	19 (15 -45 )	

\*p<0,05; ‡Kruskal-Wallis testi, §ANOVA testi. a,b:farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı simlemektedir (Tukey testi veya Dunn's test).

**Tablo 4.9.** Hastaların klinik ağırlık derecelerine (hafif ve orta, ağıra karşı) göre laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki.

Değişkenler		ORT±SS	MEDYAN (%25-%75)	p
CRP (mg/dL)	HAFİF+ORTA	183,52 ± 59,06	164,2 (142,45 -218,1 )	0,594§
	AĞIR	195,38 ± 80,7	196,3 (127,1 -265,15 )	
PROKALSİTONİN (µg/L)	HAFİF+ORTA	12,17 ± 15,17	2,23 (1,4 -20,62 )	0,750‡
	AĞIR	11,05 ± 21,61	5,16 (1,08 -9,22 )	
LDH (U/L)	HAFİF+ORTA	270,42 ± 61,86	269 (216 -326 )	0,164§
	AĞIR	310,06 ± 114,56	299,5 (221,5 -407 )	
GGT (U/L)	HAFİF+ORTA	28,88 ± 35,91	12,5 (8 -29 )	0,304‡
	AĞIR	26,13 ± 19,88	21,5 (15 -26,5 )	
PROTEİN (mg/dL)	HAFİF+ORTA	60,74 ± 7,8	61,9 (53,65 -66,15 )	0,255‡
	AĞIR	58,03 ± 5,81	56,4 (53,65 -61,8 )	
ALBÜMİN (mg/dL)	HAFİF+ORTA	39,58 ± 6,07	40,55 (34,3 -43,4 )	0,027*§
	AĞIR	36,16 ± 3,27	36 (33,35 -39,05 )	
ALT (U/L)	HAFİF+ORTA	22,63 ± 18,06	16,5 (11,5 -28,5 )	0,127§
	AĞIR	32,13 ± 19,99	28 (14 -44,5 )	
AST (U/L)	HAFİF+ORTA	32,75 ± 22,29	29 (24,5 -34,5 )	0,120‡
	AĞIR	51,81 ± 36,94	31 (28,5 -76 )	
BUN (mg/dL)	HAFİF+ORTA	<b>11,83 ± 9,54</b>	<b>9 (6,5 -11 )</b>	<b>0,009*‡</b>
	AĞIR	<b>15,75 ± 8,44</b>	<b>12,5 (10 -20 )</b>	
KREATİNİN (mg/dL)	HAFİF+ORTA	0,8 ± 0,34	0,66 (0,59 -0,88 )	0,345‡
	AĞIR	0,87 ± 0,34	0,82 (0,6 -1,05 )	
NA (mmol/L)	HAFİF+ORTA	135,71 ± 4,1	136,5 (135 -138 )	0,104§
	AĞIR	133,56 ± 3,81	134 (131,5 -136,5 )	

**Tablo 4.9.** Hastaların klinik ağırlık derecelerine (hafif ve orta, ağıra karşı) göre laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki (Devam).

Değişkenler		ORT±SS	MEDYAN (%25-%75)	p
BEYAZ KÜRE (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF+ORTA	14517,92 ± 6314,13	13895 (10210 -20130 )	0,233‡
	AĞIR	12284,38 ± 4979,99	10840 (8190 -16855 )	
HEMOGLOBİN (g/dL)	HAFİF+ORTA	11,31 ± 1,82	11,05 (10,6 -12,25 )	0,834§
	AĞIR	11,2 ± 1,15	11,1 (10,35 -11,75 )	
TROMBOSİT (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF+ORTA	266379,17 ± 118493,18	266000 (172500 -306000 )	0,008*§
	AĞIR	176312,5 ± 60071,87	169000 (137500 -211500 )	
MCV (fl)	HAFİF+ORTA	75,77 ± 5,98	77,35 (71,9 -79,3 )	0,902‡
	AĞIR	76,97 ± 4,67	76,1 (74,85 -80,4 )	
NÖTROPİL (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF+ORTA	9857,5 ± 4707,76	10265 (5255 -13690 )	0,816§
	AĞIR	10213,75 ± 4694,13	8265 (6325 -14785 )	
LENFOSİT (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF+ORTA	2810,42 ± 2186,75	2145 (960 -3610 )	0,051‡
	AĞIR	1470,63 ± 973,42	1155 (735 -1870 )	
MONOSİT (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF+ORTA	908,42 ± 871,08	530 (310 -935 )	0,051‡
	AĞIR	423,75 ± 293,1	390 (230 -470 )	
EOZİNOFİL (/mm <sup>3</sup> )	HAFİF+ORTA	393,75 ± 755,14	160 (65 -295 )	0,157‡
	AĞIR	120,63 ± 117,73	110 (20 -175 )	
MPV (fl)	HAFİF+ORTA	9,93 ± 0,86	9,9 (9,45 -10,6 )	0,145§
	AĞIR	10,33 ± 0,72	10,2 (9,7 -10,9 )	
FERRİTİN (ml/ng)	HAFİF+ORTA	356,13 ± 430,45	162,7 (97,55 -424,4 )	0,005*‡
	AĞIR	886,73 ± 1100,48	425,6 (220,05 -1033,9 )	
D_DİMER (ng/ml)	HAFİF+ORTA	2,83 ± 2,5	1,82 (1,09 -3,85 )	0,251‡
	AĞIR	3,96 ± 3,81	2,45 (1,71 -5 )	

**Tablo 4.9.** Hastaların klinik ağırlık derecelerine (hafif ve orta, ağıra karşı) göre laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki (Devam).

Değişkenler		ORT±SS	MEDYAN (%25-%75)	p
FİBRİNOJEN	HAFİF+ORTA	526,41 ± 161,52	488,24 (403,45 -637,67 )	0,266§
	AĞIR	471,98 ± 128,21	461,17 (402,99 -523,66 )	
APTT (sn)	HAFİF+ORTA	26,38 ± 4,87	26,2 (22,2 -28,9 )	0,833§
	AĞIR	26,06 ± 4,19	27,05 (22,15 -28,85 )	
INR	HAFİF+ORTA	1,25 ± 0,15	1,22 (1,15 -1,33 )	0,461§
	AĞIR	1,28 ± 0,16	1,26 (1,21 -1,33 )	
TROPONİN_I (ng/ml)	HAFİF+ORTA	<b>0,09 ± 0,23</b>	<b>0 (0 -0,03 )</b>	<b>0,017*‡</b>
	AĞIR	<b>0,22 ± 0,28</b>	<b>0,18 (0,01 -0,27 )</b>	
NT_PROBNP (pg/ml)	HAFİF+ORTA	<b>3743,84 ± 6869,88</b>	<b>1078 (256,5 -3998 )</b>	<b>0,023*‡</b>
	AĞIR	<b>31383,06 ± 86875,06</b>	<b>9083 (1222,5 -18836 )</b>	
SEDİM	HAFİF+ORTA	30,45 ± 18,58	31 (14 -40 )	0,814§
	AĞIR	28,43 ± 15,73	19 (15 -45 )	

\*p<0,05; ‡Mann-Whitney U testi, §Student t testi.

#### 4. 1. 4. MIS-C Tedavi ve Prognoz

Hastaların hepsine 2 gr/kg intravenöz immunoglobulin iki güne yayılarak verildi (1gr/kg 12 saat infüzyon, 12 saat ara daha sonra 1 gr/kg 12 saatlik infüzyon). Ayrıca hastaların %97,5 (n=39) 'e aynı anda 2mg/kg IV metilprednizolon verildi. Bununla birlikte 11 (%27,5) hastanın intravenöz steroid sonrası pulse steroid ihtiyacı oldu. Ayrıca 6 (%15) hastanın tocilizumab ve 2 (%5) hastanın anakinra ihtiyacı oldu. Hastalara enoksaparin sodyum veya aspirin tedavisi de başlandı (sadece klinik durumu iyi olan 4 hastaya verilmedi). Hastalarda enfeksiyon ekarte edilene kadar tüm hastalara antibiyotik tedavisi verildi. Hiçbir hastada ölüm görülmedi, hastaları şifa ile taburcu oranı %100 (n=40) idi.

#### 4.2. HLA Doku Tiplendirmesi Dağılımı

MIS-C hastalarının 39 tanesinden yeterli DNA elde edildi ve HLA doku tiplendirmesi çalışıldı. **Tablo 4.10**'da hastalara ait HLA doku tiplendirmesi bilgileri ayrıntılı olarak verilmiştir. Hastaların HLA doku tiplendirmesi dağılımı çok sayıda farklı HLA tipleri mevcuttu ve bu nedenle istatistik dağılımı anlamlı değildi. Sıklığa göre veriler **EK-1**'de verilmiştir.

Tablo 4.10. MIS-C hastalarının HLA doku tiplendirmesi dağılımları.

Hasta	Subject ID	A*	B*	C*	DQA1*	DQB1*	DRB1*	DPA1*	DPB1*	DRB3*	DRB4*
1	MO-20772	01:01:01G	44:03:02G	07:01:01G	01:02:01G	03:01:01G	07:01:01G	01:03:01G	04:02:01G	03:01:01G	03:01N
		30:01:01G	45:01:01G	16:01:01G	02:01	05:02:01G	11:01:02	03:03	04:02:01G	03:01:01G	01:01:01G
2	MO-20773	01:01:01G	37:01:01G	06:02:01G	01:02:01G	03:01:01G	04:01:01	01:03:01G	04:02:01G	01:01:02G	01:01:01G
		11:01:01G	52:01:01G	12:02:01G	03:01:01G	05:02:01G	15:06:01	01:03:01G	02:01:02G	02:01:02G	03:01N
3	MO-20774	02:01:01G	35:02:01G	04:01:01G	01:03:01G	03:01:01G	11:04:01G	01:03:01G	02:01:02G	02:02:01G	03:01N
		24:02:01G	40:06:01G	15:02:01G	05:01:01G	06:01:01G	15:01:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
4	MO-20775	24:02:01G	58:01:01G	03:02:01G	01:02:01G	03:01:01G	13:02:01	01:03:01G	02:01:02G	02:02:01G	03:01N
		32:01:01G	35:01:01G	04:01:01G	05:01:01G	06:09:01G	13:05:01	01:03:01G	02:01:02G	02:01:02G	03:01N
5	MO-20776	02:01:01G	35:03:01G	01:02:01G	01:03:01G	03:01:01G	12:01:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
		32:01:01G	35:03:01G	04:01:01G	05:01:01G	06:03:01G	13:01:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
6	MO-20777	03:02:01G	35:01:01G	03:03:01G	04:01:01G	03:01:01G	08:01:01G	01:03:01G	03:01:01G	02:02:01G	03:01N
		03:01:01G	35:01:01G	04:01:01G	05:01:01G	04:02:01G	11:03:01	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
7	MO-21302	01:01:01G	58:01:01G	03:02:01G	02:01	02:01:01G	03:01:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	01:01:01G
		33:03:01G	13:02:01G	06:02:01G	05:01:01G	02:01:01G	07:01:01G	02:01:01G	17:01:01G	02:02:01G	03:01N
8	MO-20779	24:02:01G	44:02:01G	04:01:01G	01:03:01G	03:01:01G	11:01:02	01:03:01G	02:01:02G	01:01:02G	03:01N
		36:01:00	53:01:01G	05:01:01G	05:01:01G	06:03:01G	13:01:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
9	MO-21303	69:01:00	15:08:01	01:02:01G	01:01:01G	05:01:01G	07:01:01G	01:03:01G	04:01:01G	01:01:02G	03:01N
		26:01:01G	51:01:01G	15:02:01G	02:01	02:01:01G	10:01:01	01:03:01G	04:01:01G	01:01:02G	01:01:01G
10	MO-21304	68:01:01G	07:02:01G	07:02:01G	05:01:01G	03:01:01G	11:01:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	01:01:01G
		24:02:01G	51:01:01G	16:02:01G	03:01:01G	03:02:01G	04:03:01	02:01:01G	10:01	02:02:01G	03:01N
11	MO-20782	01:01:01G	18:01:01G	06:02:01G	01:03:01G	03:01:01G	11:04:01G	01:03:01G	04:02:01G	02:02:01G	03:01N
		66:01:01G	57:01:01G	07:01:01G	05:01:01G	06:01:01G	15:02:01	01:03:01G	04:02:01G	02:02:01G	03:01N
12	MO-20783	11:01:01G	14:02:01	03:02:01G	01:01:01G	02:01:01G	01:02:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
		24:02:01G	58:01:01G	08:02:01G	05:01:01G	05:01:01G	03:01:01G	01:03:01G	04:02:01G	02:02:01G	03:01N
13	MO-20784	01:01:01G	41:02:01G	05:01:01G	03:01:01G	02:01:01G	03:01:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
		02:01:01G	44:02:01G	17:01:01G	05:01:01G	03:01:01G	04:01:01	01:06:02	14:01:01	02:02:01G	01:01:01G
14	MO-20785	02:01:01G	51:01:01G	06:02:01G	01:02:01G	03:01:01G	11:04:01G	01:03:01G	02:01:02G	02:02:01G	03:01N
		02:01:01G	53:01:01G	16:02:01G	05:01:01G	06:04:01G	13:02:01	02:01:03	10:01	03:01:01G	03:01N
15	MO-20786	02:01:01G	51:01:01G	04:01:01G	03:01:01G	03:01:01G	04:04:01	01:03:01G	04:02:01G	02:02:01G	01:03:03
		02:01:01G	51:05:00	16:02:01G	05:01:01G	03:02:01G	11:04:01G	01:03:01G	04:02:01G	02:02:01G	03:01N
16	MO-21301	02:01:01G	44:02:01G	16:04:01	01:03:01G	03:01:01G	11:04:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
		11:01:01G	52:01:01G	12:02:01G	05:01:01G	06:01:01G	15:02:01	02:01:01G	13:01:01G	02:02:01G	03:01N
17	MO-20788	01:01:01G	41:01:01	14:02:01G	01:01:01G	03:03:02G	07:01:01G	01:03:01G	02:01:02G	02:02:01G	01:01:01G
		24:02:01G	51:01:01G	17:01:01G	02:01	05:03:01G	14:01:01G	01:03:01G	03:01:01G	02:02:01G	03:01N
18	MO-20789	02:01:01G	39:01:01G	07:01:01G	03:01:01G	03:01:01G	04:04:01	01:03:01G	04:02:01G	02:02:01G	01:03:03
		23:01:01G	49:01:01G	07:02:01G	05:01:01G	03:02:01G	11:04:01G	01:08	15:01:01G	02:02:01G	03:01N
19	MO-20790	02:01:01G	08:01:01G	06:02:01G	02:01	02:01:01G	03:01:01G	01:03:01G	02:01:02G	02:02:01G	01:01:01G
		03:01:01G	13:02:01G	07:02:01G	05:01:01G	02:01:01G	07:01:01G	01:03:01G	29:01:00	02:02:01G	03:01N
20	MO-21797	03:01:01G	50:01:01G	06:02:01G	01:03:01G	02:01:01G	03:01:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
		23:01:01G	52:01:01G	12:02:01G	05:01:01G	06:01:01G	15:02:01	02:02:02	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
21	MO-20792	02:01:01G	44:02:01G	16:02:01G	01:02:01G	03:01:01G	11:04:01G	01:03:01G	02:01:02G	02:02:01G	03:01N
		03:02:01G	51:01:01G	16:04:01	05:01:01G	06:02:01G	15:01:01G	01:03:01G	04:02:01G	02:02:01G	03:01N
22	MO-20793	02:01:01G	35:08:01	04:01:01G	01:01:01G	03:02:01G	04:03:01	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	01:01:01G
		03:01:01G	44:03:01G	04:01:01G	03:01:01G	05:03:01G	14:01:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
23	MO-20794 YUNUS YILMAZ	03:01:01G	07:02:01G	07:02:01G	01:01:01G	03:02:01G	01:01:01G	01:03:01G	04:02:01G	01:01:02G	01:03:03
		30:04:01G	14:01:01	08:02:01G	03:01:01G	05:01:01G	04:03:01	01:03:01G	04:02:01G	01:01:02G	03:01N
24	MO-20795	02:01:01G	13:01:01G	03:04:01G	01:02:01G	03:01:01G	11:01:01G	01:03:01G	02:01:02G	02:02:01G	03:01N
		11:01:01G	35:01:01G	04:01:01G	05:01:01G	06:02:01G	15:01:01G	01:03:01G	04:02:01G	02:02:01G	03:01N
25	MO-20796	02:02:01	41:01:01	16:04:01	03:01:01G	02:01:01G	04:02:01	01:03:01G	04:02:01G	01:01:02G	01:01:01G
		03:02:01G	44:02:01G	17:01:01G	03:01:01G	03:02:01G	04:05:01	01:03:01G	04:02:01G	01:01:02G	01:01:01G
26	MO-20797	01:01:01G	18:01:01G	04:01:01G	03:01:01G	03:02:01G	04:03:01	01:03:01G	04:01:01G	01:01:02G	01:01:01G
		24:02:01G	35:01:01G	07:01:01G	03:01:01G	03:05:01G	15:13:00	01:03:01G	04:01:01G	01:01:02G	01:01:01G
27	MO-20798	03:02:01G	35:02:01G	04:01:01G	04:01:01G	03:01:01G	03:02:01	01:03:01G	02:01:02G	01:01:02G	03:01N
		30:01:01G	42:01:01G	17:01:01G	05:01:01G	04:02:01G	11:04:01G	02:02:02	158:01:00	02:02:01G	03:01N
28	MO-20799	03:01:01G	07:02:01G	07:02:01G	01:02:01G	03:01:01G	11:04:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
		24:02:01G	18:01:01G	12:03:01G	05:01:01G	06:02:01G	15:01:01G	01:03:01G	04:02:01G	02:02:01G	03:01N
29	MO-20800	26:01:01G	08:01:01G	07:02:01G	05:01:01G	02:01:01G	03:01:01G	01:03:01G	02:01:02G	01:01:02G	03:01N
		26:01:01G	08:01:01G	07:02:01G	05:01:01G	03:01:01G	13:03:01G	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	03:01N
30	MO-20801	02:01:01G	41:01:01	12:02:01G	01:03:01G	02:01:01G	07:01:01G	01:03:01G	04:02:01G	01:01:02G	01:01:01G
		11:01:01G	52:01:01G	17:01:01G	02:01	06:01:01G	15:02:01	01:03:01G	02:01:02G	01:01:02G	03:01N
31	MO-20802	02:01:01G	07:02:01G	03:02:01G	01:02:01G	03:01:01G	11:01:01G	01:03:01G	03:01:01G	02:02:01G	03:01N
		33:03:01G	51:05:00	07:02:01G	05:01:01G	06:03:01G	15:01:01G	02:01:02	14:01:01	02:02:01G	03:01N
32	MO-20803	01:01:01G	51:01:01G	03:03:01G	03:01:01G	03:01:01G	04:01:01	01:03:01G	04:01:01G	01:01:02G	01:01:01G
		25:01:01G	51:01:01G	14:02:01G	05:01:01G	03:02:01G	14:06:01	02:01:05	05:01:01G	01:01:02G	03:01N
33	MO-20804	24:03:01G	07:02:01G	04:01:01G	01:02:01G	06:02:01G	11:04:01G	01:03:01G	02:01:02G	02:02:01G	03:01N
		68:02:01G	35:02:01G	07:02:01G	01:03:01G	06:03:01G	15:03:01G	01:03:03	02:01:02G	02:02:01G	03:01N
34	MO-20805	01:01:01G	35:01:01G	04:01:01G	02:01	03:02:01G	04:02:01	01:03:01G	02:01:02G	01:01:02G	01:01:01G
		02:01:01G	57:01:01G	06:02:01G	03:01:01G	03:03:02G	07:10N	01:03:01G	04:01:01G	01:01:02G	01:01:01G
35	MO-21793	03:02:01G	44:02:01G	05:01:01G	03:01:01G	03:01:01G	04:02:01	01:03:01G	04:01:01G	02:02:01G	01:01:01G
		32:01:01G	44:02:01G	16:04:01	05:01:01G	03:02:01G	11:04:01G	01:03:01G	04:02:01G	02:02:01G	03:01N
36	MO-21794	24:02:01G	13:02:01G	06:02:01G	01:03:01G	03:03:02G	09:01:02G	02:01:01G	04:01:01G	01:01:02G	01:01:01G
		30:01:01G	49:01:01G	07:01:01G	03:01:01G	06:01:01G	15:02:01	02:02:05	13:01:01G	01:01:02G	03:01N
37	MO21795	11:01:01G	35:03:01G	04:01:01G	01:03:01G	03:01:01G	04:01:01	01:03:01G</			

### 4. 3. Varyant Genler

Gen taramasında 39 örnek çalışıldı. Homozigot resesif, otozomal dominant ve kompond heterozigot varyantlar açısından değerlendirildi. Otozomal dominant ve kompond heterozigot varyantlar açısından daha heterojen bir tablo varken, homozigot resesif açısından endoplasmik retikulum aminopeptidaz (ERAP)2 gen varyantı dikkat çekici idi ve patojenitesi yüksek bir varyant olarak sınıflandırıldı (**Tablo 4.11**). Bununla birlikte klinik ağırlık ve diğer parametreler için ERAP2 de mutasyon için istatistik genel olarak bir fark yoktu, homojen bir dağılım vardı (**Tablo 4.12 ve Tablo 4.13**).

**EK-2**'de homozigot resesif, otozomal dominant ve kompond heterozigot varyantlar ayrıntılı belirtilmiş olup CADD değeri 20'nin üzeri ve sıklığı popülasyonda nadir olan ( $p < 0.05$ ) olanlar yer aldı.

**Tablo 4.11.** MIS-C hastaları gen diziliminde homozigot resesif dağılımı ve ERAP2.

VAKA NO	CİNSİ YET	HOMOZİGOT RESESİF	MUTASYON TİPİ	ETKİ	CADD >20	POPULASYON FREKANSI (%)	GEN ETKİSİ
1	KIZ	DYSF	ENST00000258104. 3:c. 1657C>T	missense_variant	33	0,0006	HIGH
2	ERKEK	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001	PATOJEN (HIGH)
3	ERKEK	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001	PATOJEN(HIGH)
4	ERKEK	B4GALNT3					
5	ERKEK	ATG4C					
6	KIZ	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001	PATOJEN(HIGH)
7	KIZ	ATP6V1E2	ENST00000306448. 4:c. 376C>T	stop_gained	39	0,004	HIGH
8	KIZ	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001	PATOJEN(HIGH)
9	KIZ	CLK2					
10	ERKEK	--	--	--	--	--	--



**Tablo 4.11.** MIS-C hastaları gen diziliminde homozigot resesif dağılımı ve ERAP2 (Devamı).

VAKA NO	CİNSİ YET	HOMOZİGOT RESESİF	MUTASYON TİPİ	ETKİ	CADD >20	POPULASYON FREKANSI (%)	GEN ETKİSİ
11	ERKEK	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001	PATOJEN(HIGH)
12	ERKEK		--	--	--	--	--
13	ERKEK	FAM197Y 1 <b>ERAP2</b>	ENST00000421178. 1:c. 301+2T>G  ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	5,65 EVET	0,000 0,001	PATOJEN(HIGH) PATOJEN(HIGH)
14	ERKEK	QSOX2	ENST00000358701. 5:c. 1570C>T	missense_variant	24,3	0,004	ORTA (MEDIUM)
15	KIZ	RAD21L1  <b>ERAP2</b>	ENST00000409241. 1:c. 1543C>T  ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	stop_gained splice_donor_variant	42 EVET	0,009 0,001	HIGH PATOJEN (HIGH)
16	KIZ	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001	PATOJEN (HIGH)

**Tablo 4.11.** MIS-C hastaları gen diziliminde homozigot resesif dağılımı ve ERAP2 (Devamı).

VAKA NO	CİNSİ YET	HOMOZİGOT RESESİF	MUTASYON TİPİ	ETKİ	CADD >20	POPULASYON FREKANSI (%)	GEN ETKİSİ
17	ERKEK	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001	PATOJEN (HIGH)
18	KIZ	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant		0,001	PATOJEN (HIGH)
19	ERKEK	TGM6 <b>ERAP2</b>	ENST00000202625. 2:c. 1580T>A ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	missense_variant splice_donor_variant	22,7 EVET	0,1 0,001	ORTA (MEDIUM) PATOJEN (HIGH)
21	ERKEK	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	----	EVET	0,001%--	PATOJEN (HIGH)
22	ERKEK	CCIN	ENST00000335119. 2:c. 1453C>T	missense_variant	24,7	0,3%	ORTA (MEDIUM)
23	ERKEK	C1orf109 <b>ERAP2</b>	ENST00000358011. 4:c. 187C>A ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	missense_variant splice_donor_variant	24,2 EVET	0,1 0,001-	ORTA (MEDIUM) PATOJEN (HIGH)
24	ERKEK	TTLL13 <b>ERAP2</b>	ENST00000339615. 5:c. 1118T>A ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	missense_variant splice_donor_variant	29,3 EVET	0,01 0,001	ORTA (MEDIUM) PATOJEN (HIGH)

**Tablo 4.11.** MIS-C hastaları gen diziliminde homozigot resesif dağılımı ve ERAP2 (Devamı).

VAKA NO	CİNSİ YET	HOMOZİGOT RESESİF	MUTASYON TİPİ	ETKİ	CADD >20	POPULASYON FREKANSI (%)	GEN ETKİSİ
25	ERKEK	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001	PATOJEN (HIGH)
26	ERKEK	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001%	PATOJEN (HIGH)
27	ERKEK	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001%	PATOJEN (HIGH)
28	ERKEK	TRUB2 <b>ERAP2</b>	ENST00000372890. 4:c. 969G>C ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	missense_variant splice_donor_variant	6,45 EVET	0,4% 0,001%--	ORTA (MEDIUM) PATOJEN (HIGH)
29	KIZ	TEKT2 <b>ERAP2</b>	ENST00000207457. 3:c. 368G>A ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	missense_variant splice_donor_variant	32 EVET	0,006% 0,001%--	ORTA (MEDIUM) PATOJEN (HIGH)

**Tablo 4.11.** MIS-C hastaları gen diziliminde homozigot resesif dağılımı ve ERAP2 (Devamı).

VAKA NO	CİNSİ YET	HOMOZİGOT RESESİF	MUTASYON TİPİ	ETKİ	CADD >20	POPULASYON FREKANSI (%)	GEN ETKİSİ
30	KIZ	AL390778. 1	ENST00000593613. 1:c. 215_216insCC	frameshift_variant	0	0,000	HIGH
31	KIZ	TRIM65	ENST00000269383. 3:c. 745-2A>G	splice_acceptor_variant	27	0,015%	HIGH
32	KIZ	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001%	PATOJEN (HIGH)
33	ERKEK	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001%	PATOJEN (HIGH)
34	ERKEK	SLC26A4	ENST00000541474. 1:c. 24+1G>A	splice_donor_variant	8,96	0,02%	HIGH
35	ERKEK	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001%	PATOJEN (HIGH)
36	ERKEK	LPCAT2 <b>ERAP2</b>	ENST00000262134. 5:c. 382G>A ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	missense_variant splice_donor_variant	23 EVET	0,7% 0,001%--	ORTA (MEDIUM)  PATOJEN (HIGH)

**Tablo 4.11.** MIS-C hastaları gen diziliminde homozigot resesif dağılımı ve ERAP2 (Devamı).

VAKA NO	CİNSİ YET	HOMOZİGOT RESESİF	MUTASYON TİPİ	ETKİ	CADD >20	POPULASYON FREKANSI (%)	GEN ETKİSİ
37	KIZ	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001%	PATOJEN (HIGH)
38	KIZ	OR6N2 <b>ERAP2</b>	ENST00000339258. 1:c. 383G>C ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	missense_variant splice_donor_variant	22,1 EVET	0,4% 0,001%--	ORTA (MEDIUM)  PATOJEN (HIGH)
39	KIZ	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001%	PATOJEN (HIGH)
40	KIZ	<b>ERAP2</b>	ENST00000379904. 4:c. 1368+3_1368+102dup	splice_donor_variant	EVET	0,001%	PATOJEN (HIGH)

**Tablo 4.12.** ERAP2 varyantı ile hastaların kategorik parametrelerinin karşılaştırılması.

		MUTASYON		p
		YOK	VAR	
		n (%)	n (%)	
CİDDİYET	HAFİF	7 (25,93 )	2 (16,67 )	0,598
	ORTA	11 (40,74 )	4 (33,33 )	
	AĞIR	9 (33,33 )	6 (50 )	
CİDDİYET	HAFİF+ORTA	18 (66,67 )	6 (50 )	0,323
	AĞIR	9 (33,33 )	6 (50 )	
CİNSİYET	KIZ	10 (37,04 )	5 (41,67 )	0,784
	ERKEK	17 (62,96 )	7 (58,33 )	
İNOTROP	EVET	7 (25,93 )	5 (41,67 )	0,326
	HAYIR	20 (74,07 )	7 (58,33 )	
STEROİD	EVET	26 (96,3 )	12 (100 )	0,499
	HAYIR	1 (3,7 )	0 (0 )	
PULSE_STEROİD	EVET	5 (18,52 )	5 (41,67 )	0,127
	HAYIR	22 (81,48 )	7 (58,33 )	
AKRABALIK	VAR	8 (29,63 )	6 (50 )	0,221
	YOK	19 (70,37 )	6 (50 )	
ALTTA_HASTALIK	VAR	4 (14,81 )	3 (25 )	0,444
	YOK	23 (85,19 )	9 (75 )	
ANNE_HASTALIK	VAR	13 (48,15 )	4 (33,33 )	0,389
	YOK	14 (51,85 )	8 (66,67 )	
BABA_HASTALIK	VAR	4 (14,81 )	4 (33,33 )	0,186
	YOK	23 (85,19 )	8 (66,67 )	

**Tablo 4.12.** ERAP2 varyantı ile hastaların kategorik parametrelerinin karşılaştırılması (Devamı).

		MUTASYON		p
		YOK	YOK	
		n (%)	n (%)	
KARDEŞ	VAR	24 (88,89 )	12 (100 )	0,229
	YOK	3 (11,11 )	0 (0 )	
AKRABA_COVİD_GEÇİREN	VAR	13 (48,15 )	9 (75 )	0,119
	YOK	14 (51,85 )	3 (25 )	
AİLEDE_COVİD_GEÇİREN	VAR	6 (22,22 )	3 (25 )	0,849
	YOK	21 (77,78 )	9 (75 )	
ATEŞ	VAR	27 (100 )	12 (100 )	---
	YOK	0 (0 )	0 (0 )	
DÖKÜNTÜ	VAR	14 (51,85 )	5 (41,67 )	0,557
	YOK	13 (48,15 )	7 (58,33 )	
KONJKTİVİT	VAR	14 (51,85 )	8 (66,67 )	0,389
	YOK	13 (48,15 )	4 (33,33 )	
ABDOMİNAL_AĞRI	VAR	16 (59,26 )	8 (66,67 )	0,661
	YOK	11 (40,74 )	4 (33,33 )	
BULANTI	VAR	14 (51,85 )	7 (58,33 )	0,708
	YOK	13 (48,15 )	5 (41,67 )	
KUSMA	VAR	14 (51,85 )	5 (41,67 )	0,557
	YOK	13 (48,15 )	7 (58,33 )	
İSHAL	VAR	12 (44,44 )	5 (41,67 )	0,872
	YOK	15 (55,56 )	7 (58,33 )	

**Tablo 4.12.** ERAP2 varyantı ile hastaların kategorik parametrelerinin karşılaştırılması (Devamı).

		MUTASYON		p
		YOK	YOK	
		n (%)	n (%)	
NEFES DARLIĞI	VAR	4 (14,81 )	3 (25 )	0,444
	YOK	23 (85,19 )	9 (75 )	
BAŞ DÖNMESİ	VAR	7 (25,93 )	1 (8,33 )	0,209
	YOK	20 (74,07 )	11 (91,67 )	
NÖBET	VAR	2 (7,41 )	0 (0 )	0,333
	YOK	25 (92,59 )	12 (100 )	
ANOZMİ	VAR	2 (7,41 )	0 (0 )	0,333
	YOK	25 (92,59 )	12 (100 )	
TAT_KAYBI	VAR	3 (11,11 )	2 (16,67 )	0,632
	YOK	24 (88,89 )	10 (83,33 )	
GÖĞÜS_AĞRISI	VAR	5 (18,52 )	0 (0 )	0,110
	YOK	22 (81,48 )	12 (100 )	
ÖKSÜRÜK	VAR	8 (29,63 )	2 (16,67 )	0,392
	YOK	19 (70,37 )	10 (83,33 )	
BOĞAZ_AĞRISI	VAR	2 (7,41 )	0 (0 )	0,333
	YOK	25 (92,59 )	12 (100 )	
SERVİKAL_LENFADENOPATİ	VAR	2 (7,41 )	1 (8,33 )	0,920
	YOK	25 (92,59 )	11 (91,67 )	
VÜCUTTA_ŞİŞLİK	VAR	2 (7,41 )	0 (0 )	0,333
	YOK	25 (92,59 )	12 (100 )	



**Tablo 4.12.** ERAP2 varyantı ile hastaların kategorik parametrelerinin karşılaştırılması (Devamı).

		MUTASYON		p
		YOK	YOK	
		n (%)	n (%)	
KAS_AĞRISI	VAR	2 (7,41 )	4 (33,33 )	0,060
	YOK	25 (92,59 )	8 (66,67 )	
MUKOKUTANÖZ_TUTULUM	VAR	5 (18,52 )	2 (16,67 )	0,456
	YOK	22 (81,48 )	10 (83,33 )	
DESKUAMASYON	VAR	1 (3,7 )	0 (0 )	0,499
	YOK	26 (96,3 )	12 (100 )	

\*Ki kare

**Tablo 4.13.** ERAP2 varyantı ile hastaların sayısal parametrelerinin karşılaştırılması.

DEĞİŞKENLER		ORT±SS	MEDYAN (%25-%75)	P
YAŞ (YIL)	YOK	7,19 ± 5,32	5,6 (2,1 -11,5 )	0,772§
	VAR	7,73 ± 5,54	6,55 (3 -13,2 )	
YATIŞ SÜRESİ (GÜN)	YOK	8,89 ± 3,75	8 (6 -11 )	0,982§
	VAR	8,92 ± 3,2	8,5 (6 -12 )	
YOĞUN BAKIM YATIŞ SÜRESİ (GÜN)	YOK	21,95 ± 81,48	3,5 (2 -5 )	0,522§
	VAR	5,1 ± 2,64	5 (3 -8 )	
CRP (mg/dL)	YOK	180,63 ± 65,98	162,6 (132,9 -246,5 )	0,306§
	VAR	205,34 ± 74,47	217,85 (133,45 -264,7 )	
PROKALSİTONİN (µg/L)	YOK	12,81 ± 20,89	3,06 (1,28 -12,39 )	0,718‡
	VAR	10,35 ± 12,68	5,47 (2,21 -11,31 )	
LDH (U/L)	YOK	291,52 ± 85,17	284 (226 -330 )	0,483§
	VAR	269,67 ± 97,22	237,5 (195 -327,5 )	
GGT (U/L)	YOK	28,89 ± 33,96	18 (11 -29 )	0,822‡
	VAR	26,5 ± 22,16	22 (8,5 -37 )	
PROTEİN (mg/dL)	YOK	59,47 ± 6,75	60,8 (53,6 -65,1 )	0,964‡
	VAR	59,58 ± 8,29	58,75 (54,05 -66 )	
ALBÜMİN (mg/dL)	YOK	37,96 ± 5,05	37,5 (34,2 -41,2 )	0,504§
	VAR	39,23 ± 6,14	39,85 (33,3 -43,4 )	
ALT (U/L)	YOK	27,96 ± 21,4	20 (13 -40 )	0,339§
	VAR	21,5 ± 12,75	15,5 (12 -32,5 )	
AST (U/L)	YOK	43,89 ± 34,55	29 (26 -39 )	0,480‡
	VAR	29,92 ± 12,66	29,5 (23,5 -32 )	

**Tablo 4.13.** ERAP2 varyantı ile hastaların sayısal parametrelerinin karşılaştırılması (Devamı).

DEĞİŞKENLER		ORT±SS	MEDYAN (%25-%75)	P
BUN (mg/dL)	YOK	14,56 ± 10,72	10 (9 -15 )	0,443‡
	VAR	10,42 ± 3,75	9 (7,5 -13 )	
KREATİNİN (mg/dL)	YOK	0,84 ± 0,36	0,72 (0,59 -1,01 )	0,916‡
	VAR	0,79 ± 0,3	0,66 (0,6 -1 )	
NA (mmol/L)	YOK	134,52 ± 4,33	136 (132 -138 )	0,299§
	VAR	136 ± 3,3	136,5 (135 -138 )	
BEYAZ KÜRE (/mm3)	YOK	12968,52 ± 5461,46	12150 (8210 -16800 )	0,189§
	VAR	15649,17 ± 6446,87	14755 (10730 -20620 )	
HEMOGLOBİN (g/dL)	YOK	11,23 ± 1,77	11,1 (10,4 -12,1 )	0,642§
	VAR	11,48 ± 1,01	11,15 (10,65 -12,45 )	
TROMBOSİT (/mm3)	YOK	218188,89 ± 92849,89	206000 (155000 -293000 )	0,207§
	VAR	266000 ± 135403,77	245000 (166000 -306000 )	
MCV (fl)	YOK	75,97 ± 5,79	76,7 (72,3 -79,3 )	0,504§
	VAR	77,27 ± 4,8	76,7 (75,3 -80,45 )	
NÖTROPİL (/mm3)	YOK	9698,52 ± 4276,32	8910 (6290 -14360 )	0,425§
	VAR	11009,17 ± 5523,47	11150 (5905 -16260 )	
LENFOSİT (/mm3)	YOK	2155,56 ± 1752,34	1590 (870 -2840 )	0,439§
	VAR	2676,67 ± 2269,59	2100 (995 -3470 )	
MONOSİT (/mm3)	YOK	654,89 ± 627,58	440 (270 -890 )	0,361§
	VAR	892,5 ± 953,66	445 (260 -1180 )	
EOZİNOFİL (/mm3)	YOK	339,63 ± 721,54	130 (20 -230 )	0,799‡
	VAR	172,5 ± 150,7	130 (85 -190 )	

**Tablo 4.13.** ERAP2 varyantı ile hastaların sayısal parametrelerinin karşılaştırılması (Devamı).

DEĞİŞKENLER		ORT±SS	MEDYAN (%25-%75)	P
MPV (fl)	YOK	10,11 ± 0,91	10,15 (9,4 -10,9 )	0,749§
	VAR	10,02 ± 0,66	10,1 (9,6 -10,45 )	
FERRİTİN (ml/ng)	YOK	547,41 ± 825,68	276,8 (146,2 -618 )	0,869§
	VAR	594,87 ± 815,92	203,05 (107,6 -894,35 )	
D_DİMER (ng/ml)	YOK	3,87 ± 3,53	2,34 (1,41 -5,56 )	0,106‡
	VAR	1,99 ± 1,56	1,75 (0,86 -2,28 )	
FİBRİNOJEN	YOK	513,33 ± 151,8	488,24 (456,04 -637,67 )	0,838§
	VAR	502,63 ± 144,43	456,92 (402,99 -607,04 )	
APTT (sn)	YOK	25,83 ± 4,14	26,8 (21,6 -28,9 )	0,428§
	VAR	27,12 ± 5,63	25,55 (22,7 -31,7 )	
INR	YOK	1,25 ± 0,15	1,22 (1,14 -1,34 )	0,427§
	VAR	1,29 ± 0,17	1,27 (1,19 -1,4 )	
TROPONİN_I (ng/ml)	YOK	0,11 ± 0,19	0,02 (0 -0,2 )	0,273§
	VAR	0,21 ± 0,37	0,01 (0 -0,21 )	
NT_PROBNP (pg/ml)	YOK	16715,04 ± 67865,11	1414 (478 -5030 )	0,738§
	VAR	10014,51 ± 11577,78	3785 (732 -19100 )	
ESH (mm/saat)	YOK	26,77 ± 18,16	22 (14 -38 )	0,257§
	VAR	37,2 ± 12,26	38 (33 -45 )	
ANNE YAŞ YAŞ (YIL)	YOK	35,08 ± 7,05	36 (30 -41 )	0,619§
	VAR	33,83 ± 7,23	33,5 (27 -39,5 )	
BABA YAŞ YAŞ (YIL)	YOK	39,08 ± 8,23	38,5 (33 -45 )	0,453§
	VAR	41,42 ± 10,09	42 (35 -47,5 )	

<b>Tablo 4.13. ERAP2 varyantı ile hastaların sayısal parametrelerinin karşılaştırılması (Devamı).</b>				
<b>DEĞİŞKENLER</b>		<b>ORT±SS</b>	<b>MEDYAN (%25-%75)</b>	<b>P</b>
KARDEŞ_SAYI	YOK	2,15 ± 1,29	2 (1 -3 )	0,799‡
	VAR	2,25 ± 0,87	2 (2 -3 )	
SEMPTOM_SÜRE (GÜN)	YOK	3,71 ± 1,61	4 (3 -4 )	0,914‡
	VAR	3,75 ± 2,34	3,5 (1,5 -6 )	

\*p<0,05; ‡Mann-Whitney U testi, §student t testi

Ayrıca, MIS-C hastalarımızda diğer varyantlar ve bunların kan ve doku ekspresyonları **EK-2'** de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Küresel olarak, 1 Şubat 2023 itibariyle, WHO'ya bildirilen 6.813.845 ölüm dahil 753.651.712 doğrulanmış COVID-19 vakası olmuştur. 30 Ocak 2023 tarihi itibariyle toplam 13.168.935.724 doz aşı yapılmıştır (48). COVID-19'a şiddetli akut solunum SARS-CoV-2 neden olmuştur ve bir pandemi haline gelmiştir. COVID-19 hastalığı çocukluk yaş grubunda klinik olarak daha iyi seyretmesine rağmen, çocukluk yaş grubu açısından bu pandeminin en fazla zorluğu, SARS-CoV-2 ile ilişkili nadir bir enfeksiyon sonrası hiperinflamatuvar bozukluğun ortaya çıkması ve MIS-C'ye neden olmasıdır. Bu sendrom, ağır sistemik inflamasyon, ateş, hipotansiyon ve kardiyak disfonksiyon ile karakterizedir. Bu sendrom, ayrıca Kawasaki hastalığı, makrofaj aktivasyon sendromu ve toksik şok sendromu ile örtüşen özelliklere sahiptir. Bununla birlikte MIS-C bu hastalıklardan daha farklı kendine özgü bir hastalıktır. Patogenezi halen net değildir. MIS-C,SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişki olup, hastalığın patofizyolojisi belirsizdir. Bazı araştırmacılar durumun akut viral enfeksiyonun sonucu olmadığını, ancak IgG antikor aracılı hastalık artışı ile ilgili enfeksiyon sonrası bir fenomen olduğunu öne sürmüştür. Ek olarak, MIS-C'li çocukların yaşadığı belirgin sitokin fırtınası için ikna edici bir alternatif hipotez, viral replikasyonun iyi kontrol edilemediği veya başlangıçta yüksek SARS-CoV-2 viral yükü olan hastalar içinde koronavirüslerin iyi bilinen tip I ve tip III interferon tepkilerini etkileme yeteneğinden ve potansiyel sonucu gecikmiş sitokin fırtınasından kaynaklanmaktadığı düşünülmektedir (49). Antikora bağımlı, bağışıklık kompleksleri oluşumuyla doku hasarı ve viral süperantijenlerin neden olduğu veya viral kaçışa ikincil olarak aşırı üretilen sitotoksik tepkilerin tümü olabilir. Bu hipotezler, bir mekanizmanın parçalarını tanımlayabildikleri veya farklı etmenlere sahip birden çok MIS-C alt tipini ortaya çıkarabildikleri için kendi başlarına olayı özetlememektedirler (50). Ama çocukların halen MIS-C nedeni ile hastaneye yoğun bakıma yatışları devam etmektedir ve klinik olarak ağır olabilmektedir. Çocukların büyük çoğunluğu hayatta kalmasına rağmen daha önce

ölümler bildirilmiştir ve halen ölümler gözlenmektedir (20, 38, 45, 51, 52).

Klinik olarak Kawasaki hastalığına olan bu benzerlikler, MIS-C tedavisine de yön vermiştir. Chen ve ark. (43) hastalarının belirli bir kısmında, sadece IVIG veya IVIG ile kortikosteroidlere karşı bir tedavi direnci ortaya koyan Kawasaki benzeri hastalıkların immünopatogenezi, genetik duyarlılığa sahip konakçıları korumak ve antisitokin veya tersine çevirmek için proreg ile T helper 17 (Th17)-T regülatuar (Treg) dengesizliğiyle mücadele etmek için ve hiperinflamasyon ve IVIG direncini tersine çevirmek için immünopatogenezi erkenden belirleme ihtiyacını doğurmuştur. COVID-19 ile ilişkili MIS-C bize enfeksiyonla ilişkili otoimmün vaskülit ve hem de bunun tezat yönlerini öğretmiştir. Kawasaki hastalığı ve/veya MIS-C'nin önlenmesi ve immünoterapisi için strateji geliştirmek üzere genetik yatkınlık ve konakçı ortam koşulları altındaki hastalıkların fizyolojik ve patolojik bağışıklığı araştıran çalışmalar bu nedenle önemlidir (52). Kawasaki hastalığının otoimmün vaskülit, Kawasaki hasta şok sendromu veya MIS-C'ye HLA, FcγR'nin genetik bir varyantı ve/veya antikora bağımlı etkileşim (ADE) aracılık eder ve bu da Th17/Treg dengesizliği ile artırılmış Th17/Th1 mediyatörleri ile hiperenflamasyona neden olur. Bu mediyatörler IL-6, IL-10 indüklenebilir protein-10, interferon gamma ve IL-17A'dır. Treg-sinyal moleküllerinin düşük ekspresyonu, FoxP3 ve transforming growth faktör β (TGF-β)'dür (52).

Kawasaki tanıları hastalarının kardeşlerinde Kawasaki hastalığı olma olasılığı 10 kat daha fazladır. Çeşitli duyarlılık genleri (örn., ITPKC, CASP3, CD40 ve ORAI1) Kawasaki hastalığı ile ilişkilendirilmiştir ve Kawasaki hastalığı ayrıca her ırkta değil, özellikle Japonlarda saptanan HLA-BW22J2 alt tipi ile de ilişkilendirilmiştir (53, 54). Literatürde MIS-C ile herhangi bir genetik ilişki olmamasına rağmen, HLAB\*46:01'in, antijenik sunumu simüle etmek için SARS-CoV-2 tüm genom peptidleri 145 MHC sınıf I HLA-A, -B ve -C genotipleri kullanılarak bir hesaplama simülasyonunda COVID-19'un ağırlığı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (55). Başka bir çalışmada ise artmış doğuştan gelen bağışıklık tepki

yollarının, Kawasaki hastalığı ve COVID-19'un transkriptomları arasında orta şiddette paylaşıldığını ve doğuştan gelen bağışıklık düzensizliği ve Kawasaki hastalığı duyarlılığı ile ilişkili genetik polimorfizmler, birlikte STING ve STAT3'teki değişkenlerle, COVID-19'un ağırlığı ve COVID-19 ile ilişkili MIS-C'ye potansiyel olarak duyarlılığı tahmin edebileceğini ileri sürmüştür (56). Santos-Rebouças ve ark. (57) Brezilyalı çocuklarda SARS-CoV-2 ile ilişkili MIS-C'nin arkasında bulunan konakçı genetik yatkınlık ile ilgili çalışmalarında, sekiz gende (FREM1, MPO, POLG, C6, C9, ABCA4, ABCC6 ve BSCL2) on çok nadir varyantı, daha yüksek MIS-C gelişme riski ile ilişkili, en umut verici adaylar olarak belirlemişlerdir (57). Bu varyantlar, enfeksiyona karşı daha az etkili bir bağışıklık tepkisini yatıştırabileceğini veya enflamatuvar yanıtı veya yine de SARS-CoV-2'ye karşı gecikmiş bir hiperimmün yanıtı tetikleyebileceğini vurguladılar. Mutasyona uğramış genlerin ürünleri arasındaki protein-protein etkileşimleri, daha önce MIS-C ve Kawasaki hastalığı ile ilişkili gen ürünlerini temsil eden bazı doğrudan ortaklarla immün ve inflamatuvar yanıt mekanizmaları için zenginleştirilmiş entegre bir ağ ortaya çıkardıklarını belirttiler (57).

Sadece MIS-C patogenezinde genetik değil epigenetik faktörler de diğer hastalıklarda olduğu gibi önem kazanmaktadır. Davalos ve ark. (58) MIS-C'nin epigenetik profilini çalıştılar ve yaptıkları çalışmada 33 CpG lokusunun DNA metilasyon içeriği, MIS-C'nin varlığı ile bağlantı olduğunu buldular. Bu bölgelerden 18'i (%54,5) tanımlanan genlerde bulunuyordu. En olası aday gen, immün T-hücreci aracısı ZEB2 idi (58).

Tüm çalışmalara rağmen MIS-C patogenezinde halen net olmayan bir çok şey mevcuttur. Çalışmamızda, bu patogeneze ışık tutmayı amaçlandık. Bununla birlikte, HLA doku tiplendirme, alleler ve hiperimmün yanıt ilişkisi heterojendi ve sayımız kısıtlı idi. Yine de, gen çalışmamızda dikkat çekici bir varyant saptadık. Bu homozigot resesif genler arasında ERAP2 geni ve burda yer alan ENST00000379904.4:c.1368+3\_1368+102dup-mutasyonu idi.



MIS-C hastalarımızdan 39'undan 27'inde tespit edildi. Klinik ağırlık dahil çeşitli parametreler değerlendirildi. ERAP2 için bakılan tüm parametreler, homojen bir dağılım gösteriyordu, istatistiksel bir farklılığa rastlanmadı. Lökosit türevli arginin aminopeptidaz, ERAP2, sitogenetik lokalizasyonda, lokusunda 5q15'dedir. Aminopeptidazlar, proteinlerin veya peptit substratlarının N-terminal amino asitlerini hidrolize eder. MHC sınıf I molekülleri, tripeptidil peptidaz II (TPP2; 190470) tarafından sitoplazmada bölünmenin ardından endoplazmik retikulumdaki öncülleri antijenik peptidlere ayırma işi ERAP1 (606832) ve LRAP (ERAP2) gibi aminopeptidazlara dayanır (59). Bu gen, endoplazmik retikulumda bulunan ve MHC sınıf I molekülleri tarafından sunum için N-terminal kırpma antijenik epitoplarında işlev gören M1 proteaz ailesinin bir çinko metalloaminopeptidazını kodlar. Bu gendeki belirli mutasyonlar, inflamatuvar artrit sendromu, ankilozan spondilit ve preeklampsi ile ilişkilidir. Bu gen, kromozom 5 üzerinde yakından ilişkili bir aminopeptidaz geninin bitişiğinde bulunur (60). ERAP2 varyantının sağlıklı Türk toplumunda sıklığı, c. 1368+102\_1368+103ins varyantı için 3824 kişiden oluşan kohort içi alel frekansı 0,1729 düzeyindedir. Bir diğer deyişle %17,29 olarak tespit edilmiştir (yayınlanmamış-veri) (61). EST00000379904.4:c. 1368+3\_1368+102dup ERAP2 varyasyonu daha önce literatürde tanımlanmamıştır. Bu nedenle sıklığı bilinmemektedir (62). Bu gen ile ilgili çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte (63) Tanioka ve ark. (59) tam uzunluktaki LRAP'nin, ancak LRAP'lerin değil, temel olarak temel N-terminal amino asitlerde aminopeptidaz aktivitesine sahip olduğunu bulmuştur. MHC sınıf I aracılı antijen sunum yolunun diğer bileşenleri gibi, LRAP mRNA ve protein ekspresyonu, bir **dizi hücre tipinde IFN gamma (147570) tarafından arttırıldığı gösterilmiştir**. IFN gamma ile olan bu ilişkisi ERAP2'nin patogeneizde rol alabileceğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. MIS-C hastalarımızın çalışmamızda medyan yaşı 6,3 yıl (min-maks; 3,6 ay-16,9 yıl) olarak bulunmuştur. Literatüre benzer şekilde, Kawasaki hastalığının aksine MIS-C hastalarımızın yaşı, 5 yaşın üzerinde olması MIS-C hastalarının Kawasaki hastalığından ayırt edici özelliklerinden biridir.

2. MIS-C hastalarımızın literatürle uyumlu şekilde erkek hastalarda daha fazla bulunmuştur ve klinik ağırlık derecelerine göre, erkek hastaların daha ağır grupta, kız hastaların daha hafif grupta olduğu görülmüştür. Bu bulgular, cinsiyetin bir risk faktörü olma olasılığını artırmaktadır.

3. MIS-C hastalarının anne ve babaları arasında akrabalık oranları (%35,5,(n=15)), ailede COVID-19 öyküsü (%22,5(n=9)) ve akrabalarda COVID-19 öyküsü (%55 (n=22)) tespit edilmiş. Hafif MIS-C grubunda aile içi COVID-19 geçirme yüzdesi daha yüksek bulunmuştur. Aile içi veya akrabalarda COVID-19'a bağlı ölüm olmamıştır. Bu bulgular, MIS-C patogenezinde ve klinik ağırlık dereceleri için ailede COVID-19 geçirme öyküsü gibi farklı faktörlerin olabileceğini göstermektedir.

4. MIS-C hastalarımızın diğer demografik özellikleri (akrabalık, altan yatan hastalık, hastaneye yatış öyküsü, ameliyat, öyküsü, annenin ve babanın altta yatan hastalığı, kardeş olup olmadığı, kardeş varsa altta yatan hastalığı, yaş, anne ve baba yaşı, kardeş sayısı) ile MIS-C klinik ağırlık dereceleri arasında ilişkisi gösterilememiştir. Bu bulgular, MIS-C klinik ağırlık derecesi için başka etkenlerin araştırılması gerekliliğini vurgulamaktadır.

5. Semptom süresi ve semptom çeşitleri (ateş, döküntü, konjoktivit, abdominal ağrı, bulantı, kusma, ishal, nefes darlığı, baş dönmesi, nöbet, anozmi, tat kaybı, nörolojik bulgular, göğüs ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı, servikal lenfadenopati, vücutta şişlik (ödem), kas ağrısı, deskuamasyon ve diğer mukokütanöz bulgular), hastanede toplam yatış günü arasında MIS-C klinik ağırlık derecesi için bir fark bulunmamıştır. MIS-C’de klinik ağırlık derecesi için semptom süresi ve semptom çeşitlerinin bir belirleyici faktör olmadığını göstermiştir.

6. MIS-C hastalarımızda en sık görülen semptomlar; ateş, karın ağrısı, konjoktivit ve bulantı olarak bulunmuştur. Ayrıca, MIS-C hastalarımızda literatürle uyumlu şekilde akciğer tutulumu diğer organ sistemi tutulumlarına göre az bulunmuştur (%10, n=4). Bu bulgular ile MIS-C patofizyolojisi için akciğer tutulumu daha fazla görülen COVID-19 hastalığından farklı mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir.

7. Hastalarda laboratuvar parametreleri olarak; CRP, prokalsitonin, LDH, GGT, protein, albumin, ALT, AST, BUN, kreatinin, sodyum, beyaz küre, hemoglobin, trombosit, MCV, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, MPV, ferritin, D-dimer, fibrinojen, APTT, INR, troponin I, NT-ProBNP, ESH değerlerine bakılmıştır. Hastaların laboratuvar parametrelerinden klinik ağırlık (hafif, orta, ağır) ile ferritin, BUN, trombosit arasında ve orta+hafif ve ağır hastalarda bu parametrelere ek olarak troponin I ve NT-Pro BNP parametreleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bu durum MIS-C için klinik ağırlığı değerlendirirken laboratuvar bulgularının klinik semptom ve bulgulara göre daha önemli olabileceğini göstermektedir.

8. MIS-C hastalarımızın %77,5’i orta ve ağır grupta yer almış olup yoğun bakım şartlarında izlenmesi gerekmiştir. Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen hastaların %51,6 (n=51,6) inotrop veya biyolojik ajan ihtiyacı olmuştur. Bu bulgular, klinik seyir açısından MIS-C’nin yoğun bakım yatışına neden olabilecek ağır hastalık

olduğunu vurgulamaktadır. Bununla birlikte, kaybedilen MIS-C hastalarımız olmamıştır. Bu sonuç, erken tanı (medyan 4 gün (IQR %25-75: 2-5 gün)) ve uygun tedavi(ler) (2gr/kg IVIG, 2mg/kg IV metil prednizolon, biyolojik ajanlar) ile MIS-C hastalarının mortalitesinin azaltılabileceğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

**9.** MIS-C hastalarının HLA doku tiplendirmeleri çalışılmış olup, çok heterojen bir grup bulunmuştur. Bu durum hasta sayımızın kısıtlı olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızdaki HLA doku tipleri, sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştırılarak MIS-C deki HLA doku tipleri tekrar değerlendirilmesi planlanmaktadır.

**10.** ERAP2 Türk toplumunda sıklığı yaklaşık olarak %17,29'dur. Çalışmamızda bulunan ERAP2 varyantın literatürde bulunmamaktadır. Hastalarımızda tespit edilen bu yeni ERAP2 varyantının oranı %69 olarak bulunmuştur. MIS-C hastalık patogenezinde ERAP2 geni ile ilgili hastalarda aynı varyantın saptanması dikkat çekicidir.

**11.** ERAP2'nin ürettiği proteinin IFN gamma ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu nedenle MIS-C patogenezinin ortaya çıkarmaya katkısında bulunmaya yardımcı olabilecek bir varyant olarak düşünülmüştür. Bununla birlikte, vaka sayısı kısıtlı olması nedeni ile daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**12.** MIS-C hastalarımızdaki diğer varyantların özellikleri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. MIS-C hastalarımızda farklı varyantların olması dikkat çekicidir. Bu durum, MIS-C için farklı genetik mekanizmaları akla getirmekle birlikte bu durum kanıtlanması için daha geniş ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır. MIS-C patogenezinin aydınlatmak, hem bu hastalığa bağlı görülen ölümleri azaltmak hem tedavi seçenekleri açısından ve hem de yeni pandemilerde ortaya çıkabilecek yeni hiperinflamatuvar sendrom patogenezinin ışık tutması açısından önemlidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bakanlığı TCS. COVID 19 Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı 2020 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html>].
2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology*. 2020;215:108427.
3. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:51-7.
4. Felsenstein S, Hedrich CM. SARS-CoV-2 infections in children and young people. *Clin Immunol*. 2020;220:108588.
5. Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. *Indian J Pediatr*. 2020;87(6):433-42.
6. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020;92(7):747-54.
7. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Nature Publishing Group*; 2020. p. 340-1.
8. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 2020 [cited 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>].
9. Yamamoto L, Santos EHD, Pinto LS, Rocha MC, Kanunfre KA, Vallada MG, et al. SARS-CoV-2 infections with emphasis on pediatric patients: a narrative review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:e65.
10. Waseem M, Shariff MA, Tay ET, Mortel D, Savadkar S, Lee H, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Emerg Med*. 2022;62(1):28-37.

11. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Post-infectious inflammatory disease in MIS-C features elevated cytotoxicity signatures and autoreactivity that correlates with severity. medRxiv. 2021.
12. Shrestha S, Wiener HW, Aissani B, Shendre A, Tang J, Portman MA. Imputation of class I and II HLA loci using high-density SNPs from ImmunoChip and their associations with Kawasaki disease in family-based study. *Int J Immunogenet.* 2015;42(3):140-6.
13. Vašků A. Covid-19 infection and the host genetic predisposition: does it exist? *Physiological research.* 2020;69(3):511.
14. CDC. Kawasaki Disease 2020 [Available from: <https://www.cdc.gov/kawasaki/index.html>].
15. Health RCoPaC. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 2020 [Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>].
16. Professionals C-RfEH. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020 [cited 2023. Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>].
17. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10239):1771-8.
18. CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) 2020 [Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>].
19. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(4):347-58.

20. CDC. CDC COVID data tracker 2023 [Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>].
21. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Information for Healthcare Providers About Talking with Families and Caregivers 2023 [cited 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/provider-families.html>].
22. Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Cetin BS, Dalgic Karabulut N, Emiroglu M, Bagci Z, et al. COVID-19 associated multisystemic inflammatory syndrome in 614 children with and without overlap with Kawasaki disease-Turk MIS-C study group. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):2031-43.
23. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982-95 e14.
24. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(12):731-48.
25. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Noval Rivas M, Paschold L, Willscher E, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(41):25254-62.
26. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-81 e7.
27. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity*. 2021;54(5):1083-95 e7.

28. Feleszko W, Okarska-Napierala M, Buddingh EP, Bloomfield M, Sediva A, Bautista-Rodriguez C, et al. Pathogenesis, immunology, and immune-targeted management of the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) or pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS): EAACI Position Paper. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(1):e13900.
29. CDC. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [Available from: [https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp\\_cstecdc/index.html](https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp_cstecdc/index.html)].
30. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>].
31. Çalışması BDK. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ÇOCUK HASTA YÖNETİMİ VE TEDAVİ [updated 2022. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42283/0/covid-19rehbericocukhastayonetimivededavi06012022v1pdf.pdf>].
32. CDC. Updates on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Epidemiology, Case Definition, and COVID-19 Vaccination 2022 [Available from: [https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2022/callinfo\\_120822.asp](https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2022/callinfo_120822.asp)].
33. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) Case Definition and Information for Healthcare Providers [Available from: <https://www.cdc.gov/mis/mis-a/hcp.html>].
34. Pawar R, Gavade V, Patil N, Mali V, Girwalkar A, Tarkasband V, et al. Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-N) Associated with Prenatal Maternal SARS-CoV-2: A Case Series. *Children (Basel).* 2021;8(7).
35. Nune A, Iyengar KP, Goddard C, Ahmed AE. Multisystem inflammatory syndrome in an adult following the SARS-CoV-2 vaccine (MIS-V). *BMJ Case Rep.* 2021;14(7).



36. Ekemen Keles Y, Karadag Oncel E, Kara Aksay A, Yilmaz Ciftdogan D. Can MIS-C develop beyond 16 weeks? *Arch Rheumatol*. 2022;37(1):150-2.
37. Mary Beth F Son M, Kevin Friedman M. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis 2022 [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=m%C4%B1s-c&source=search\\_result&selectedTitle=2~63&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=m%C4%B1s-c&source=search_result&selectedTitle=2~63&usage_type=default&display_rank=2)].
38. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340-e6.
39. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med*. 2021;218(6).
40. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515).
41. Chou J, Platt CD, Habiballah S, Nguyen AA, Elkins M, Weeks S, et al. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):732-8 e1.
42. Lee PY, Platt CD, Weeks S, Grace RF, Maher G, Gauthier K, et al. Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(5):1194-200 e1.
43. Chen M-R, Kuo H-C, Lee Y-J, Chi H, Li SC, Lee H-C, et al. Phenotype, susceptibility, autoimmunity, and immunotherapy between Kawasaki disease and coronavirus disease-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:632890.

44. Abuhammour W, Yavuz L, Jain R, Abu Hammour K, Al-Hammouri GF, El Naofal M, et al. Genetic and Clinical Characteristics of Patients in the Middle East With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2214985.
45. Mary Beth F Son M, Kevin Friedman M. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome 2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome>].
46. Takia L, Angurana SK, Nallasamy K, Bansal A, Muralidharan J. Updated Management Protocol for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *J Trop Pediatr*. 2021;67(3).
47. Kim MM, Murthy S, Goldman RD. Post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. *Canadian Family Physician*. 2021;67(8):594-6.
48. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2023 [Available from: <https://covid19.who.int/>].
49. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):453-4.
50. Hoste L, Roels L, Naesens L, Bosteels V, Vanhee S, Dupont S, et al. TIM3+ TRBV11-2 T cells and IFN $\gamma$  signature in patrolling monocytes and CD16+ NK cells delineate MIS-C. *J Exp Med*. 2022;219(2).
51. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22(5):53-60.
52. Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, Chi H, Li SC, Lee HC, et al. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Immunol*. 2021;12:632890.
53. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):26-30.

54. Kato S, Kimura M, Tsuji K, Kusakawa S, Asai T, Juji T, et al. HLA antigens in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 1978;61(2):252-5.
55. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol*. 2020;94(13).
56. Yang C-A, Huang Y-L, Chiang B-L. Innate immune response analysis in COVID-19 and kawasaki disease reveals MIS-C predictors. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022;121(3):623-32.
57. Santos-Reboucas CB, Piergiorgio RM, Dos Santos Ferreira C, Seixas Zeitel R, Gerber AL, Rodrigues MCF, et al. Host genetic susceptibility underlying SARS-CoV-2-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Brazilian Children. *Mol Med*. 2022;28(1):153.
58. Davalos V, Garcia-Prieto CA, Ferrer G, Aguilera-Albesa S, Valencia-Ramos J, Rodriguez-Palmero A, et al. Epigenetic profiling linked to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A multicenter, retrospective study. *EClinicalMedicine*. 2022;50:101515.
59. Tanioka T, Hattori A, Masuda S, Nomura Y, Nakayama H, Mizutani S, et al. Human leukocyte-derived arginine aminopeptidase. The third member of the oxytocinase subfamily of aminopeptidases. *J Biol Chem*. 2003;278(34):32275-83.
60. Medicine NLo. ERAP2 endoplasmic reticulum aminopeptidase 2 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28ERAP2%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
61. Kars ME, Başak AN, Onat OE, Bilguvar K, Choi J, Itan Y, et al. The genetic structure of the Turkish population reveals high levels of variation and admixture. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(36):e2026076118.
62. CLinVAR NLoM. ERAP2[gene] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=ERAP2%5bgene%5d>].

63. OMIM. ENDOPLASMIC RETICULUM AMINOPEPTIDASE 2; ERAP2 2023 [Available from: [omim.org/entry/609497#3](https://omim.org/entry/609497#3)].
64. Medicine NLo. DYSF dysferlin [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28DYSF%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
65. OMIM. DYSFERLIN; DYSF [Available from: <https://omim.org/entry/603009>].
66. Medicine NLo. B4GALNT3,beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyltransferase 3 [ Homo sapiens (human) ] [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28B4GALNT3%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
67. OMIM. BETA-1,4-N-ACETYLGALACTOSAMINYLTRANSFERASE 3; B4GALNT3 [Available from: <https://omim.org/entry/612220>].
68. Medicine NLo. ATP6V1E2 ATPase H<sup>+</sup> transporting V1 subunit E2 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28ATP6V1E2%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
69. OMIM. ATPase, H<sup>+</sup> TRANSPORTING, LYSOSOMAL, 31-KD, V1 SUBUNIT E, ISOFORM 1; ATP6V1E2 [Available from: <https://omim.org/entry/617385>].
70. Medicine NLo. CLK2 CDC like kinase 2 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1196>].
71. OMIM. CDC-LIKE KINASE 2; CLK2 [Available from: <https://omim.org/entry/602989>].
72. Medicine NLo. FAM197Y1 family with sequence similarity 197 Y-linked member 1 [ Homo sapiens (human) ] 2022 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1196>].

gov/gene/?term=%28FAM197Y1%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29.

73. Medicine NLo. QSOX2 quiescin sulfhydryl oxidase 2 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28QSOX2%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].

74. OMIM. QUIESCIN Q6 SULFHYDRYL OXIDASE 2; QSOX2 [Available from: <https://omim.org/entry/612860>].

75. Medicine NLo. RAD21L1 RAD21 cohesin complex component like 1 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28RAD21L1%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].

76. OMIM. RAD21 COHESIN COMPLEX COMPONENT-LIKE 1; RAD21L1 [cited 2023. Available from: <https://omim.org/entry/619533>].

77. Medicine NLo. TGM6 transglutaminase 6 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/343641>].

78. OMIM. TRANSGLUTAMINASE 6; TGM6 [Available from: <https://omim.org/entry/613900>].

79. Medicine NLo. CCIN calicin [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28CCIN%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].

80. OMIM. CALICIN; CCIN [Available from: <https://omim.org/entry/603960>].

81. Medicine NLo. AIRIM AFG2 interacting ribosome maturation factor [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28C1orf109%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].

82. OMIM. CHROMOSOME 1 OPEN READING FRAME 109; C1ORF109 [Available from: <https://omim.org/entry/614799>.
83. Medicine NLo. TTL13 tubulin tyrosine ligase like 13 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28TTL13%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
84. Library NLo. TRUB2 TruB pseudouridine synthase family member 2 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28TRUB2%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
85. OMIM. TRUB PSEUDOURIDINE SYNTHASE FAMILY MEMBER 2; TRUB2 [Available from: <https://omim.org/entry/610727>.
86. Medicine NLo. TEKT2 tektin 2 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28TEKT2%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
87. OMIM. TEKTIN 2; TEKT2 [Available from: <https://omim.org/entry/608953>.
88. Medicine NLo. rs1427561730 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1427561730>.
89. Medicine NLo. TPM3P2 tropomyosin 3 pseudogene 2 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28TPM3P2%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
90. Medicine NLo. SLC26A4 solute carrier family 26 member 4 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28SLC26A4%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.

91. OMIM. SOLUTE CARRIER FAMILY 26, MEMBER 4; SLC26A4 [Available from: <https://omim.org/entry/605646>.
92. Medicine NLo. LPCAT2 lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28LPCAT2%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
93. OMIM. LYSOPHOSPHATIDYLCHOLINE ACYLTRANSFERASE 2; LPCAT2 [Available from: <https://omim.org/entry/612040>.
94. Medicine NLo. OR6N2 olfactory receptor family 6 subfamily N member 2 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28OR6N2%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
95. Medicine NLo. LOXL4 lysyl oxidase like 4 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28LOXL4%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
96. OMIM. LYSYL OXIDASE-LIKE 4; LOXL4 [Available from: <https://omim.org/entry/607318>.
97. Medicine NLo. COL7A1 collagen type VII alpha 1 chain [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28COL7A1%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
98. OMIM. COLLAGEN, TYPE VII, ALPHA-1; COL7A1 [Available from: <https://omim.org/entry/120120>.
99. Medicine NLo. ITGA7 integrin subunit alpha 7 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28ITGA7%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.

100. OMIM. INTEGRIN, ALPHA-7; ITGA7 [Available from: <https://omim.org/entry/600536>.
101. Medicine NLo. KDR kinase insert domain receptor [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28KDR%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
102. OMIM. KINASE INSERT DOMAIN RECEPTOR; KDR [Available from: <https://omim.org/entry/191306>.
103. Medicine NLo. RAET1E retinoic acid early transcript 1E [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28RAET1E%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
104. OMIM. RETINOIC ACID EARLY TRANSCRIPT 1E; RAET1E [Available from: <https://omim.org/entry/609243>.
105. Medicine NLo. NPAS3 neuronal PAS domain protein 3 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28NPAS3%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
106. OMIM. NEURONAL PAS DOMAIN PROTEIN 3; NPAS3 [Available from: <https://omim.org/entry/609430>.
107. Science NLo. OR51G1 olfactory receptor family 51 subfamily G member 1 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28OR51G1%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
108. GeneCards. OR51G1 Gene - Olfactory Receptor Family 51 Subfamily G Member 1 [Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=OR51G1>.



109. Medicine NLo. FCHSD1 FCH and double SH3 domains 1 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28FCHSD1%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
110. OMIM. FCH AND DOUBLE SH3 DOMAINS PROTEIN 1; FCHSD1 [Available from: <https://omim.org/entry/617555>].
111. Medicine NLo. MEP1B meprin A subunit beta [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28MEP1B%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
112. OMIM. MEPRIN, BETA SUBUNIT; MEP1B [Available from: <https://omim.org/entry/600389>].
113. Medicine NLo. SCIN scinderin [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28SCIN%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
114. OMIM. SCINDERIN; SCIN [Available from: <https://omim.org/entry/613416>].
115. Medicine NLo. OR5AR1 olfactory receptor family 5 subfamily AR member 1 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28OR5AR1%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
116. Medicine NLo. ADAM23 ADAM metallopeptidase domain 23 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28ADAM23%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
117. OMIM. A DISINTEGRIN AND METALLOPROTEINASE DOMAIN 23; ADAM23 [Available from: <https://omim.org/entry/603710>].

118. Medicine NLo. KRT6B keratin 6B [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28KRT6B%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
119. OMIM. KERATIN 6B, TYPE II; KRT6B [Available from: <https://omim.org/entry/148042>].
120. Medicine NLo. MUC4 mucin 4, cell surface associated [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28MUC4%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
121. OMIM. MUCIN 4, TRACHEOBRONCHIAL; MUC4 [Available from: <https://omim.org/entry/158372>].
122. Medicine NLo. KIAA0408 KIAA0408 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28KIAA0408%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
123. OMIM. KIAA0408 GENE; KIAA0408 [Available from: <https://omim.org/entry/619236>].
124. Medicine NLo. BHLHA15 basic helix-loop-helix family member a15 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28BHLHA15%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
125. OMIM. BASIC HELIX-LOOP-HELIX FAMILY, MEMBER A15; BHLHA15 [Available from: <https://omim.org/entry/608606>].
126. Medicine NLo. HEPHL1 hephaestin like 1 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28HEPHL1%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].

127. OMIM. HEPHAESTIN-LIKE PROTEIN 1; HEPHL1 [Available from: <https://omim.org/entry/618455>.
128. Medicine NLo. KIF12 kinesin family member 12 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28KIF12%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
129. OMIM. KINESIN FAMILY MEMBER 12; KIF12 [Available from: <https://omim.org/entry/611278>.
130. Medicine NLo. ARHGEF38 Rho guanine nucleotide exchange factor 38 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28ARHGEF38%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
131. OMIM. RHO GUANINE NUCLEOTIDE EXCHANGE FACTOR 38; ARHGEF38 [Available from: <https://omim.org/entry/619919>.
132. Medicine NLo. TBXAS1 thromboxane A synthase 1 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28TBXAS1%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
133. OMIM. THROMBOXANE A SYNTHASE 1; TBXAS1 [Available from: <https://omim.org/entry/274180>.
134. Medicine NLo. PNPLA6 patatin like phospholipase domain containing 6 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28PNPLA6%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
135. OMIM. PATATIN-LIKE PHOSPHOLIPASE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 6; PNPLA6 [Available from: <https://omim.org/entry/603197>.

136. Medicine NLo. WASHC5 WASH complex subunit 5 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28KIAA0196%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
137. OMIM. WASH COMPLEX, SUBUNIT 5; WASHC5 [Available from: <https://omim.org/entry/610657>].
138. Medicine NLo. DNAH8 dynein axonemal heavy chain 8 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28DNAH8%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
139. OMIM. DYNEIN, AXONEMAL, HEAVY CHAIN 8; DNAH8 [Available from: <https://omim.org/entry/603337>].
140. Medicine NLo. ATG4C autophagy related 4C cysteine peptidase [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28ATG4C%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
141. OMIM. AUTOPHAGY-RELATED 4C CYSTEINE PEPTIDASE; ATG4C [Available from: <https://omim.org/entry/611339>].
142. Medicine NLo. ZNF226 zinc finger protein 226 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28ZNF226%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].
143. Medicine NLo. OR2M7 olfactory receptor family 2 subfamily M member 7 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28OR2M7%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].

144. OMIM. OLFACTORY RECEPTOR, FAMILY 2, SUBFAMILY M, MEMBER 7; OR2M7 [Available from: <https://omim.org/entry/611339>.
145. Medicine NLo. HEATR9 HEAT repeat containing 9 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28C17orf66%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
146. Medicine NLo. TMEM64 transmembrane protein 64 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28TMEM64%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
147. Medicine NLo. HDAC6 histone deacetylase 6 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28HDAC6%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
148. OMIM. HISTONE DEACETYLASE 6; HDAC6 [Available from: <https://omim.org/entry/300272>.
149. Medicine NLo. DUOX2 dual oxidase 2 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28DUOX2%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
150. OMIM. DUAL OXIDASE 2; DUOX2 [Available from: <https://omim.org/entry/606759>.
151. Medicine NLo. PLA2G4F phospholipase A2 group IVF [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28PLA2G4F%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.
152. Medicine NLo. EPHA10 EPH receptor A10 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28EPHA10%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>.

gov/gene/?term=%28EPhA10%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29.

153. OMIM. EPHRIN RECEPTOR EphA10; EPHA10 [Available from: <https://omim.org/entry/611123>].

154. Medicine NLo. PCDHB8 protocadherin beta 8 [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28PCDHB8%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].

155. OMIM. PROTOCADHERIN-BETA 8; PCDHB8 [Available from: <https://omim.org/entry/606334>].

156. Medicine NLo. DNAH12 dynein axonemal heavy chain 12 [ Homo sapiens (human) ]

2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28DNAH12%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].

157. OMIM. DYNEIN, AXONEMAL, HEAVY CHAIN 12; DNAH12 [Available from: <https://omim.org/entry/603340>].

158. Medicine NLo. MYBBP1A MYB binding protein 1a [ Homo sapiens (human) ] 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=%28MYBBP1A%5BGene+Name%5D%29AND%28Human%5BOrganism%5D%29>].

159. OMIM. MYB-BINDING PROTEIN 1A; MYBBP1A [Available from: <https://omim.org/entry/604885>].

## 8. EKLER

### EK-1: MIS-C Hastalarının Sıklığa Göre HLA Doku Tiplendirmesi Dağılımı.

DEĞİŞKENLER		n (%)
HLA A 1. ALEL	01:01	10 (25,64 )
	02:01	12 (30,77 )
	02:02	1 (2,56 )
	03:01	3 (7,69 )
	03:02	4 (10,26 )
	11:01	2 (5,13 )
	24:02	3 (7,69 )
	24:03	1 (2,56 )
	26:01	1 (2,56 )
	68:01	1 (2,56 )
	69:01	1 (2,56 )
HLA A 2. ALEL	02:01	4 (10,26 )
	03:01	3 (7,69 )
	03:02	2 (5,13 )
	11:01	4 (10,26 )
	23:01	2 (5,13 )
	24:02	7 (17,95 )
	25:01	1 (2,56 )
	26:01	4 (10,26 )
	30:01	3 (7,69 )
	30:04	1 (2,56 )
	32:01	3 (7,69 )
	33:03	2 (5,13 )
	36:01	1 (2,56 )
	66:01	1 (2,56 )
68:02	1 (2,56 )	
	07:02	5 (12,82 )

<b>HLA B 1. ALEL</b>	08:01	2 (5,13 )
	13:01	1 (2,56 )
	13:02	1 (2,56 )
	14:02	1 (2,56 )
	15:08	1 (2,56 )
	18:01	2 (5,13 )
	35:01	2 (5,13 )
	35:02	3 (7,69 )
	35:03	2 (5,13 )
	35:08	1 (2,56 )
	37:01	1 (2,56 )
	38:01	1 (2,56 )
	39:01	1 (2,56 )
	41:01	3 (7,69 )
	41:02	1 (2,56 )
	44:02	4 (10,26 )
	44:03	1 (2,56 )
	50:01	1 (2,56 )
	51:01	3 (7,69 )
	58:01	2 (5,13 )
<b>HLA B 2. ALEL</b>	08:01	1 (2,56 )
	13:02	2 (5,13 )
	14:01	1 (2,56 )
	18:01	1 (2,56 )
	35:01	4 (10,26 )
	35:02	1 (2,56 )
	35:03	1 (2,56 )
	40:06	1 (2,56 )



	42:01	1 (2,56)
	44:02	4 (10,26)
	44:03	1 (2,56)
	45:01	1 (2,56)
	49:01	3 (7,69)
	51:01	<b>5 (12,82)</b>
	51:05	2 (5,13)
	52:01	<b>5 (12,82)</b>
	53:01	2 (5,13)
	57:01	2 (5,13)
	58:01	1 (2,56)
<b>HLA C 1. ALEL</b>	01:02	2 (5,13)
	03:02	4 (10,26)
	03:03	2 (5,13)
	03:04	1 (2,56)
	04:01	<b>10 (25,64)</b>
	05:01	2 (5,13)
	06:02	<b>6 (15,38)</b>
	07:01	3 (7,69)
	07:02	4 (10,26)
	12:02	1 (2,56)
	14:02	1 (2,56)
	16:02	1 (2,56)
	16:04	2 (5,13)
	<b>HLA C 2. ALEL</b>	04:01
05:01		1 (2,56)
06:02		2 (5,13)
07:01		3 (7,69)
07:02		<b>5 (12,82)</b>
08:02		2 (5,13)
12:02		4 (10,26)

	12:03	2 (5,13 )
	14:02	1 (2,56 )
	15:02	2 (5,13 )
	16:01	1 (2,56 )
	16:02	3 (7,69 )
	16:04	3 (7,69 )
	17:01	<b>5 (12,82 )</b>
<b>DQA1 1. ALEL</b>	01:01	<b>5 (12,82 )</b>
	01:02	<b>10 (25,64 )</b>
	01:03	<b>9 (23,08 )</b>
	02:01	3 (7,69 )
	03:01	<b>8 (20,51 )</b>
	04:01	2 (5,13 )
	05:01	2 (5,13 )
<b>DQA1 2. ALEL</b>	01:01	1 (2,56 )
	01:03	1 (2,56 )
	02:01	4 (10,26 )
	03:01	<b>9 (23,08 )</b>
	05:01	<b>24 (61,54 )</b>
<b>DQB1 1. ALEL</b>	02:01	<b>8 (20,51 )</b>
	03:01	<b>22 (56,41 )</b>
	03:02	4 (10,26 )
	03:03	2 (5,13 )
	05:01	1 (2,56 )
	05:03	1 (2,56 )

	06:02	1 (2,56)
<b>DQB1 2. ALEL</b>	02:01	3 (7,69)
	03:01	2 (5,13)
	03:02	<b>7 (17,95)</b>
	03:03	1 (2,56)
	03:05	1 (2,56)
	04:02	2 (5,13)
	05:01	2 (5,13)
	05:02	2 (5,13)
	05:03	2 (5,13)
	06:01	<b>7 (17,95)</b>
	06:02	3 (7,69)
	06:03	4 (10,26)
	06:04	2 (5,13)
	06:09	1 (2,56)
	<b>DRB1 1. ALEL</b>	01:01
01:02		1 (2,56)
03:01		<b>5 (12,82)</b>
03:02		1 (2,56)
04:01		3 (7,69)
04:02		4 (10,26)
04:03		2 (5,13)
04:04		2 (5,13)
07:01		4 (10,26)
08:01		1 (2,56)
09:01		1 (2,56)
11:01		4 (10,26)
11:04		<b>7 (17,95)</b>
12:01		1 (2,56)

	13:02	2 (5,13 )
<b>DRBI 2. ALEL</b>	03:01	1 (2,56 )
	04:01	1 (2,56 )
	04:03	2 (5,13 )
	04:05	1 (2,56 )
	07:01	2 (5,13 )
	07:10	1 (2,56 )
	10:01	1 (2,56 )
	11:01	2 (5,13 )
	11:03	1 (2,56 )
	11:04	4 (10,26 )
	13:01	2 (5,13 )
	13:02	1 (2,56 )
	13:03	1 (2,56 )
	13:05	1 (2,56 )
	14:01	3 (7,69 )
	14:06	1 (2,56 )
	15:01	<b>5 (12,82 )</b>
	15:02	<b>6 (15,38 )</b>
	15:03	1 (2,56 )
	15:06	1 (2,56 )
15:13	1 (2,56 )	
	01:03	<b>38 (97,44 )</b>

<b>DPA1 1. ALEL</b>	02:01	1 (2,56)
<b>DPA1 2. ALEL</b>	01:03	<b>26 (66,67)</b>
	01:06	1 (2,56)
	01:08	1 (2,56)
	02:01	<b>7 (17,95)</b>
	02:02	3 (7,69)
	03:03	1 (2,56)
<b>DPB1 1. ALEL</b>	02:01	<b>13 (33,33)</b>
	03:01	2 (5,13)
	04:01	<b>16 (41,03)</b>
	04:02	<b>8 (20,51)</b>
<b>DPB1 2. ALEL</b>	02:01	4 (10,26)
	03:01	1 (2,56)
	04:01	<b>11 (28,21)</b>
	04:02	<b>11 (28,21)</b>
	05:01	1 (2,56)
	09:01	1 (2,56)
	10:01	2 (5,13)
	13:01	2 (5,13)
	14:01	2 (5,13)
	15:01	1 (2,56)
158:01	1 (2,56)	

	17:01	1 (2,56)
	29:01	1 (2,56)
<b>DRB3 1. ALEL</b>	01:01	<b>13 (33,33)</b>
	02:01	1 (2,56)
	02:02	<b>24 (61,54)</b>
	03:01	1 (2,56)
<b>DRB3 2. ALEL</b>	01:01	<b>10 (25,64)</b>
	02:02	<b>25 (64,1)</b>
	03:01	4 (10,26)
<b>DRB4 1. ALEL</b>	01:01	<b>15 (38,46)</b>
	01:03	3 (7,69)
	03:01	<b>21 (53,85)</b>
<b>DRB4 2. ALEL</b>	01:01	<b>6 (15,38)</b>
	03:01	<b>33 (84,62)</b>

**EK-2: MIS-C Hastalarında Homozigot Resesif, Otozomal Dominant ve Kompound Heterozigot Olan Varyantların Özellikleri, Görevleri, Ekspresyonları.**

HOMOZİGOT RESESİF												
HASTA NO	VARYANT	BİYOTİPİ/ MUTASYON TİPİ	K R *	ETKİ	ETKİ CİDDİYE Tİ	CADD/P OPÜLASYON YÜZDESİ	R s	GÖREVİ/YER ALDIĞI YERLER	HÜCRE KOMPONENT YERİ	KAN	DOKU	Referans
1	<b>DYSF</b> Dysferlin	Protein Kodlama  ENST0000 0258104.3:c.1657C>T	2	Missense_variant	Yüksek	33/%0,006	rs 7 6 7 4 1 5 8 8 6	Kalsiyum iyonu bağlama (IDA); kalsiyuma bağımlı fosfolipid bağlanması (IMP); lipit bağlama (IEA); metal iyonu bağlama (IEA); fosfolipid bağlanması (IDA); protein bağlama (IPI)  Kas distrofisi, ekstremitte kuşağı	T-tübülü (IDA); sitoplazmik vezikül (IEA); sitoplazmik vezikül zarı (IEA); erken endozom (IDA); endositik vezikül (IDA); endozom (IDA); hücre dışı	CD8 Saf(5.4),CD8_Efektör Hafıza (2.6)	Tam Kan(24,26),Kas İskelet(4,35)	(64), (65)
4	<b>B4GALNT3</b> Beta-1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase 3	Protein Kodlama  ENST0000 0266383.5:c.2849G>A	1 2	Missense_variant	Orta	28,7/%0,2	rs 1 1 2 8 0 5 9 0 0	N-acetyl-beta-glucosaminyl-glycoprotein 4-beta-N-acetylgalactosaminyltransferase aktivitesi (IEA); transferase aktivitesi (IEA)	Golgi aygıtı (IEA); Golgi sisterna zarı (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); membran (IEA)	CD8_Efektör_Bellek	Mide	(66), (67)
7	<b>ATP6V1E2</b> ATPase, H+ taşıma, V1 subunit E1	Protein Kodlama  ENST0000 0306448.4:c.376C>T	2	Stop_gain	Yüksek	39/%0,004	rs 7 8 0 8 4 5 3 2 7	İyon taşıma (IEA); proton taşıma (IEA); transport(IEA), Kanal asit salgısının toplanması; Helicobacter pylori enfeksiyonunda epitelyal hücre sinyali; Metabolik yollar; Oksidatif fosforilasyon; fagozom; Romatizmal eklem iltihabı; Sinaptik vezikül döngüsü; Vibrio kolera enfeksiyonu	-	CD4_Naife (2.3)	Testis(8.04)	(68), (69)
9	<b>CLK2</b> CDC-like kinase 2	Protein Kodlama  ENST0000 0355560.4:c.232C>T	1	Missense_variant	Orta	23,9/%0,003	rs 2 0 1 9 7 4 3 8 2	ATP bağlama (IEA); kinaz aktivitesi (IEA); nükleotit bağlanması (IEA); protein bağlama (IPI); protein serin/treonin kinaz aktivitesi (IDA); protein serin/treonin kinaz  Glukoneogenezin (ISS) negatif regülasyonu;	Nükleer leke (IEA); çekirdek (IDA); çekirdek (IEA)	-	-	(70), (71)

								fosforilasyon (IEA); protein otofosforilasyonu (ISS); protein fosforilasyonu (IDA); RNA eklemesinin düzenlenmesi (IDA); iyonlaştırıcı radyasyona yanıt (IMP)				
13	<b>FAM197Y1</b> Family with sequence similarity 197 Y-linked member 1	Protein Kodlama ENST00000421178. 1:c.301+2T>G	Y	Splice_donor_variant	Yüksek	5,65/%0,3	rs11112664	-	-	-	-	(72)
14	<b>QSOX2</b> Quiescin Q6 sulfhydryl oxidase 2	Protein Kodlama ENST00000358701. 5:c.1570C>T	9	Missense_variant	Orta	24,3/%0,4	rs55949494	Oksidoredüktaz aktivitesi (IEA); tiyol oksidaz aktivitesi (IEA), oksidasyon-indirgeme işlemi (IEA)  ** QSOX2'nin aşırı ekspresyonu, hücreleri IFN gama kaynaklı apoptoza duyarlı hale getirdi. Wittke ve ark. (2003), artan QSOX2'nin hücre ölümünü uyarmak için yeterli olmadığını, ancak artan ekspresyonunun hücreleri IFN-gamaya yanıt olarak hücre ölümünün uyarılmasına karşı duyarlı hale getirdiğini öne sürmüştür	Hücre dışı bölge (IEA); zarın integral bileşeni (IEA); zar (IEA); nükleer zar (IEA); çekirdek (IEA); plazma zarı (IEA)	Naif B (3),B CD5(3),B Bellek(2,8)	Lenf düğümü (FPKM 8. 6), dalak (RPKM 7. 1)	(73), (74)
15	<b>RAD21L1</b> RAD21 cohesin complex component like 1	Protein Kodlama ENST00000409241. 1:c.1543C>T	20	Stop_gained	Yüksek	42/%0,009	rs774434	Kromozom ayrımı (IEA); mayotik hücre döngüsü (IEA)	Kromozom (IEA); kromozom (ISS); mayotik kohesin kompleksi (ISS); çekirdek (IEA); çekirdek (ISS)	CD8_Naif(2,9),CD4_Th1(2)	Testis(46. 07)	(75), (76)



19	<b>TGM6</b> Transglutaminase 6	Protein Kodlama ENST00000202625. 2:c.1580T>A	20	Missense_variant	Orta	22,7/%0,1	rs6172926	Metal iyonu bağlama (IEA); protein-glutamin gama-glutamilttransferaz aktivitesi (IEA); transferaz aktivitesi (IEA); transferaz aktivitesi, asil gruplarının aktarılması (IEA) , Akut miyeloid lösemi, ekstenel_kas sertlig,doğuştan gelen genetik hastalıklar,miyopatik yüz, oküomotor apraksi,parkinsonizm,rijitlik,spinosaerbellar ataksi	Sitoplazma (IDA); sitoplazma (IEA)	<b>B_CD5(7.1)</b>	Cilt - Güneşe Maruz Kalmamış (Suprapubic)(39,72),Cilt - Güneşe Maruz Kalmış (Bacak altı)(7,44)	(77), (78)
22	<b>CCIN</b> Calicin	Protein Kodlama ENST00000335119. 2:c.1453C>T	9	Missense_variant	Orta	24,7/%0,3	rs45577	Hücre farklılaşması (IEA); çok hücreli organizma gelişimi (IEA); spermatogenez (IEA)	Sitoplazma (IEA); hücre iskeleti kaliksi (IEA); hücre iskeleti (IEA); çekirdek (IDA)	<b>B_CD5(2.6)</b>	Testis(46.94)	(79), (80)
23	<b>C1orf109</b> Chromosome 1 open reading frame 109	Protein Kodlama ENST00000358011. 4:c.187C>A	1	Missense_variant	Orta	24,2/%0,1	rs1419966	-----	Sitozol; çekirdekçik; ve nükleoplazma	-	<b>Endometriyum (3.6), over (3.5)</b>	(81), (82)
24	<b>TTL13</b> Tubulin tyrosine ligase like 13	Protein Kodlama ENST00000339615. 5:c.1118T>A	15	Missense_variant	Orta	29,3/%0,01	rs2003311496	Ligaz aktivitesi (IEA)	--	--	--	(83)
28	<b>TRUB2</b> TRUB pseudouridine synthase, E. coli, homolog of, 2	Protein Kodlama ENST00000372890. 4:c.969G>C	9	Missense_variant	Orta	6,45/%0,4	rs413113867	İzomeraz aktivitesi (IEA); poli(A) RNA bağlama (IDA)	tRNA işleme (IEA)	--	--	(84), (85)
29	<b>TEKT2</b> Tektin 2	Protein Kodlama ENST00000207457. 3:c.368G>A	1	Missense_variant	Orta	32/%0,003	rs3756677	Hücre projeksiyon organizasyonu (IEA)	Hücre projeksiyonu (IEA); silyum (IEA); sitoplazma (IEA); hücre iskeleti (IEA); mikrotübül (IEA); hareketli silyum (IEA);	<b>B_CD5(2.3),B_Bellek(2.1)</b>	<b>Testis(22.82), Fallop Tüpü(5.3)</b>	(86), (87)

									çekirdek (IDA)			
30	AL390778.1	Protein Kodlama ENST00000593613.1:c.215_216insCC	9	Frameshift_variant	Yüksek	0/%0	rs14427511730	-	-	-	-	(88)
31	TRIM65 Tropomyosin 3 pseudogene 2	Protein Kodlama ENST00000269383.3:c.745-2A>G	17	Splice_acceptor_variant	Yüksek	27/%0,015	rs766226224910	Metal iyonu bağlama (IEA)	-	-	-	(89)
34	SLC26A4 Solute carrier family 26 member 4	Protein Kodlama ENST00000541474.1:c.24+1G>A	7	Splice_donor_variant	Yüksek	8,96/%0,02	rs77171059036	PH regülasyonu (ISS); protein lokalizasyonunun düzenlenmesi (ISS); ulaşım (IEA) Sağırılık, otozomal resesif 4, genişlemiş vestibüler su kemeri ile, 600791 (3), Otozomal resesif; Pendred sendromu, 274600 (3), Otozomal resesif OMIM:274600 : Otozomal resesif kalıtım; Guatr; Zihinsel engelli; Vestibüler disfonksiyon; Metabolizma/ho meostaz anormalliği; tiroid karsinomu; Telafi edilmiş hipotiroidizm; Konjenital sensörinöral işitme bozukluğu; koklear malformasyon   OMIM:600791 : Otozomal resesif kalıtım; Koklea tip II'nin eksik bölümü; Sensörinöral işitme bozukluğu; Genişletilmiş vestibüler su aquadukt	Apikal plazma zarı (IDA); apikal plazma zarı (ISS); fırça kenar zarı (ISS); hücre dışı veziküler eksozom (IDA); integral bileşeni	B_Bellek(2.5)	Tiroid(34.94)	(90), (91)
36	LPCAT2 Lysophosphatidylcholine acyltransferase 2	Protein Kodlama ENST00000262134.5:c.382G>A	16	Missense_variant	Orta	23/%0,7	rs61739999	1-asilgliserol-3-fosfat O-asiltransferaz aktivitesi (IEA); 1-asilgliserofosfolin O-asiltransferaz aktivitesi (IDA); 1-asilgliserofosfolin O-asiltransferaz aktivitesi (IEA); 1-	Golgi aygıtı (IEA); Golgi zarı (IEA); Golgi yığı (ISS); endoplazmik retikulum (IDA); endoplazmik retikulum (IEA);	CD4_Th2(4.5),B_CD5(4.1)	Tam Kan(7.52), Tiroid(4.65)	(92), (93)

								asilgiserofosfolin O-asetiltransferaz aktivitesi (ISS); 1-alkilgiserofosfolin O-asetiltransferaz aktivitesi (IEA); 1-alkilgiserofosfolin O-asetiltransferaz aktivitesi (ISS); metal iyonu bağlama (IEA); transferaz aktivitesi (IEA); transferaz aktivitesi, asil gruplarının aktarılması (IEA)  Eter lipit metabolizması; Gliserofosfolipid metabolizması	endoplazmik retikulum (ISS);			
38	<b>OR6N2</b> Olfactory receptor family 6 subfamily N member 2	Protein Kodlama  ENST00000339258. 1.c. 383G>C	1	Missense_variant	Orta	22,1/%0,44	rs1405226095	Koku iletimi  G-proteinine bağlı reseptör aktivitesi (IEA); sinyal dönüştürücü aktivitesi (IEA)  G-protein bağlı reseptör sinyal yolu (IEA); uyarana yanıt (IEA); duyuşsal koku algısı (IEA); sinyal iletimi (IEA)	Zarın integral bileşeni (IEA); zar plazma zarı (IEA)	CD4_Th1(2.2)	--	(94)
* KR: Kromozom												

OTOZOMAL DOMİNANT													
HASTANO	VARYANT	BİYOTİPİ/MUTASYON TİPİ	KR*	ETKİ	ETKİ CİDDİYE Tİ	CADD /Popülasyon yüzdesi	RS	GÖREVİ/YER YERLER	ALDIĞI	HÜCRE KOMPONENT YERİ	KAN	DOKU	Referans
1	<b>LOXL4</b> Lysyl oxidate-like 4	Protein Kodlama  ENST00000260702. 3.c. 1390C>T	10	Stop_gained	Yüksek	40/%0,002	rs555163440	Metal iyonu bağlama (IEA); oksidoredüktaz aktivitesi (IEA),  Oksidasyon azaltma işlemi (IEA)		Hücre dışı bölge (IEA); hücre dışı boşluk (IEA); hücre dışı veziküller eksozom (IDA)	--	--	(95), (96)
2	<b>COL7A1</b> Collagen VII, alpha-1 polypeptide	Protein Kodlama  ENST00000328333. 8.c. 8803C>T	3	Stop_gained	Yüksek	37/%0,005	rs76677051948	Peptidaz inhibitör aktivitesi (IEA); protein bağlama (PII); serin tipi endopeptidaz inhibitör aktivitesi (IEA)  Hücre yapışması (IEA); endodermal hücre farklılaşması (IEP); peptidaz aktivitesinin negatif regülasyonu (IEA)  Distrofik epidermolizis	Bazal membran (IEA); kolajen trimer (IEA); hücre dışı bölge (IEA); hücre dışı boşluk (IDA); proteinli hücre dışı matris (IEA)	<b>B_CD5(2.7)</b> , B_Bellek(2.3)	Cilt - Güneş Maruz Değil (Suprapubik)(7.69), Cilt - Güneş Maruz	(97), (98)	

								bülloza			z Kalmı ş (Baca k altı)(5 .53),V ajına( 4. 16),Pr ostat( 4.07)	
3	<b>ITGA7</b>  Integrin, alpha-7	Protein Kodlama  ENST0000 0257879. 6.c. 3268C>T	1 2	Stop_gained	Yüksek	47/% 0,03	rs 2 0 0 0 3 9 0 5 2 9	Metal iyonu bağlama (IEA)  Hücre yapışması (IEA); endodermal hücre farklılaşması (IEP); heterotipik hücre-hücre yapışması (IMP); integrin aracılı sinyal yolu (IEA); hücre şeklinin düzenlenmesi (IEA)  Kas distrofisi,  doğuştan, integrin alfa-7 eksikliğine bağlı  Beyin morfolojisinde anormallik , konjenital müküler distrofi,  Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomyopatisi ARVC; Genişletilmiş kardiyomyopati; ECM reseptör etkileşimi; fokaldezyon Hipertrofik kardiyomyopati HCM; Aktin hücre iskeletinin düzenlenmesi	Hücre yüzeyi (IC); zarın bileşeni (IEA); membran (IEA)	<b>B_CD5(2. 2)</b>	Kalp - Sol Ventrikül(4.6)	(99), (100)
4	<b>KDR</b>  Kinase insert domain receptor	Protein Kodlama  ENST0000 0263923. 4.c. 3352C>T	4	Stop_gained	Yüksek	36/% 0,000 4	rs 3 7 3 6 5 4 2 2 5	ATP bağlama (IEA); kinaz aktivitesi (IEA); nükleotit bağlanması (IEA); protein bağlama (IPI); protein tirozin kinaz aktivitesi (IDA); protein tirozin kinaz aktivitesi (IEA);,  Sitokin sitokin reseptör etkileşimi; endositoz; Fokal Adezyon; VEGF sinyal yolu  Kolon karsinomu hemanjiyom,_ kapiller_infantil hirschsprung hastalığı 1 malign prostat tümörü, Hemanjiyom, kapiller infantil	Golgi aygıtı (IDA); hücre bağlantısı (IEA); hücre bağlantısı (ISS); sitoplazma (IEA); sitoplazmik zara bağlı vezikül (IEA); sitoplazmik vezikül (IEA); erken endozom (IEA); endoplazmik retikulum (IDA); endoplazmik retikulum (IEA); endozom (IDA); endozom (IEA); hücre dışı bölge (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); plazma zarının (IDA) ayrılmaz bileşeni; zar (IEA); membran sal (IDA); çekirdek (IEA); plazma zarı (IDA); plazma zarı (IEA)	<b>B_CD5(10. 9)</b>	<b>Rahim(4. 41),Y ağ - Visseral (Omentum) (4. 13)</b>	(101), (102)
6	<b>RAET1E</b>  Retinoic acid early transcript 1E	Protein Kodlama  ENST0000 0357183. 4.c. 567C>A	6	Stop_gained	Yüksek	35/% 0,009	rs 1 1 2 4 5 3 6	Doğal öldürücü hücre lektin benzeri reseptör bağlanması (IPI),  Doğal öldürücü hücre aracılı sitotoksosite	Hücre dışı bölge (IEA); zarın integral bileşeni (IEA); membran (IEA)	<b>B_CD5(7. 3)</b>	Yemek Borusu - Mukoza(17.66), <b>Vajin</b>	(103), (104)

							4 6				a(8.59), Serviks - Ektoserviks (6.58), Cilt - Güneşe Maruz Kalmış (Bacak Altı)(4.42), Cilt - Güneşe Maruz Kalmamış (Suprapubik)(4.14)	
8	<b>NPAS3</b>  Neuronal PAS domain protein 3	Protein kodlama  ENST00000551492.1:c. 1A>C	1 4	Start_lost	Yüksek	21,6/ %0,07	rs 5 4 6 4 0 1 8 8 0	DNA bağlama (IEA)  Transkripsiyonun pozitif regülasyonu, DNA şablonu (ISS); transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonu (IEA); transkripsiyon, DNA şablonu (IEA)	Çekirdek (IEA)	<b>B_CD5(3.3)</b> ,CD4_Th17 (2.4),CD8 Efektör Bellek(2.4)	Beyin - Amigdala(5,81), Beyin - Nucleus akumbens (bazal ganglionlar) (4,68), Beyin - Kaudat (bazal ganglionlar) (4,33), Beyin - Putamen (bazal ganglionlar) (4,04)	(105), (106)
9	<b>OR51G1</b>  Olfactory receptor family 51 subfamily G member 1	Protein kodlama  ENST00000321961.2:c. 337G>T	1 1	Stop_gained	Yüksek	41/ %0,003	rs 3 5 2 6 4 2 5 6	Koku iletimi  G-proteinine bağlı reseptör aktivitesi (IEA); sinyal dönüştürücü aktivitesi (IEA)  G-protein bağlı reseptör sinyal yolu (IEA); uyarana yanıt (IEA); duyuşsal koku algısı (IEA); sinyal iletimi (IEA)	Membranın integral bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	<b>B_CD5(4.9)</b> ,CD8_Efektör_Bellek(2.7),B_Bellek(2.4)	---	(107), (108)
10	<b>FCHSD1</b>  FCH and double SH3	Protein kodlama  ENST00000435817.	5	Missense_variant	Orta	37/ %0,012	rs 2 0 2 1 7 1	-	-	-	Tam kan(4.15)	(109), (110)

	domains protein 1	2:c. 1787T>C					4 0 4					
1 1	<b>MEP1B</b>  Meprin A, beta	Protein kodlama  ENST0000 0269202. 6:c. 1296G>A	1 8	Stop_gained	Yüksek	46/ 0,008	rs 1 9 9 9 1 2 6 8 3	Protein Sindirimi ve Emilimi,  Hidrolaz aktivitesi (IEA); metal iyonu bağlama (IEA); metalopeptidaz aktivitesi (IEA); peptidaz aktivitesi (IEA),  inflamatuvar yanıt (IEA); proteoliz (IEA)	Hücre dışı bölge (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	CD4_Th2(2. 1),B_CD5(2)  Mep1b, mezenterik lenf düğümü makrofajların da ifade edilirken, Mep1a, makrofaj olmayan lökositlerde ifade edilmiştir	İnce Bağırsak - Terminal İleum (47. 91)	(111), (112)
1 2	<b>MEP1B</b>  Meprin A, beta	Protein kodlama  ENST0000 0269202. 6:c. 1296G>A	1 8	Stop_gained	Yüksek	46/ 0,008	rs 1 9 9 9 1 2 6 8 3	Protein Sindirimi ve Emilimi,  Hidrolaz aktivitesi (IEA); metal iyonu bağlama (IEA); metalopeptidaz aktivitesi (IEA); peptidaz aktivitesi (IEA),  inflamatuvar yanıt (IEA); proteoliz (IEA)	Hücre dışı bölge (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	CD4_Th2(2. 1),B_CD5(2)  Mep1b, mezenterik lenf düğümü makrofajların da ifade edilirken, Mep1a, makrofaj olmayan lökositlerde ifade edilmiştir	İnce Bağırsak - Terminal İleum (47. 91)	(111), (112)
1 3	<b>SCIN</b>  Scinderin	Protein kodlama  ENST0000 0297029. 5:c. 1953G>A	7	Stop_gained	Yüksek	53/ %0,004	rs 7 7 1 5 0 7 5 9 9 0	Fc_gamma_R_aracılı fagositoz; aktin hücre iskeletinin düzenlenmesi,  1-fosfatidilinositol bağlama (TAS); aktin bağlama (IEA); aktin bağlama (ISS); aktin bağlama (TAS); aktin filament bağlanması (ISS); kalsiyum iyonu bağlama (ISS); kalsiyum iyonu bağlama (TAS); fosfatidilinositol-4,5-bifosfat bağlanması (ISS); fosfatidilserin bağlanması (ISS),  Aktin filaman kaplaması (IEA); aktin filaman kaplaması (IMP); aktin filaman kopması (IMP); aktin çekirdeklenmesi (ISS); kalsiyum iyonuna bağlı ekzositoz (ISS); hücre proliferasyonunun negatif regülasyonu (IMP); aktin çekirdeklenmesinin pozitif regülasyonu (IMP); apoptotik sürecin pozitif regülasyonu (IMP); megakaryosit farklılaşmasının (IMP) pozitif regülasyonu; sekresyonun pozitif regülasyonu (ISS); kondrosit farklılaşmasının düzenlenmesi (ISS); aktin monomerlerinin ayrılması (IMP)	Hücre korteksi (ISS); sitoplazma (IEA); sitoplazma (ISS); hücre iskeleti (IEA); hücre dışı veziküler ekzozom (IDA)	CD8 Efektör Hafızası(2. 2), CD8 naif (2. 2)	Böbrek - Korteks(7. 06),Beyin - Omurilik (servikal c-1)(5. 19),Özofagus - Mukoza(4. 29),İnce Bağırsak - Terminal İleum (4. 23),Kolon - Transvers(4. 1)	(113), (114)

14	<b>OR5AR1</b>  Olfactory receptor family 5 subfamily AR member 1	Protein kodlama  ENST00000302969.2:c.298C>T	11	Stop_gained	Yüksek	38%/0,009	rs368554217	Koku iletimi, G-proteinine bağlı reseptör aktivitesi (IEA); sinyal dönüştürücü aktivite (IEA), G-protein bağlı reseptör sinyal yolu (IEA); uyarana yanıt (IEA); duyuşal koku algısı (IEA); sinyal iletimi (IEA)	Membranın integral bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	--	--	(115)
15	<b>ADAM23</b>  ADAM metalloproteinase domain 23	Protein kodlama  ENST00000264377.3:c.614T>C	2	Missense_variant	Orta	15,97/%0,008	rs76918767	Hücredezyonu (IEA); integrin aracılı sinyal yolu (IEA)	Hücre dışı bölge (IEA); zarın integral bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	CD4_Th1(2.9),CD4_Th17(2.2),CD4_Th2(2.3)	Beyin - Frontal Korte ks (BA9) (5,57),Beyin - Nucleus akumbens (bazal gangliyonlar)(4,52),Kalp - Sol Ventrikül(4,44),Beyin - Ön singulat korteks (BA24)(4,09)	(116), (117)
16	<b>KRT6B</b>  Keratin 6B	Protein kodlama  ENST00000252252.3:c.1653C>A	12	Stop_gained	Yüksek	37%/0,0004	rs762626618910	Pachyonychia konjenita Palmoplantar keratoderma; tırnak distrofisi; Steatositoma multipleks	Hücre dışı veziküler eksozom (IDA); ara filaman (IEA)	<b>B_CD5(9.5)</b>	Yemek Borusu - Mukoza(23.21),Cit - Güneş Maruz Kalma mış (Suprapubi c)(9.19),S erviks - Ektos erviks (6.01),K uçük	(118), (119)

											Tükürük Bezi(5-33),Cilt - Güneşe Maruz Kalmı ş (Bacak Altı)(4-3),Vajina(4.13)	
17	<b>MUC4</b>  Mucin 4, tracheobronchial	Protein kodlama  ENST0000346145.4.c.2575G>T	3	Stop_gained	Yüksek	47/0,07	rs1446662307	Hücre dışı matris bileşeni, yağlayıcı aktivite (NAS),  Hücre adezyonu(IEA); gastrointestinal epitel (IMP) bakımı	Hücre dışı bölge (IEA); hücre dışı boşluk (IDA); hücre dışı veziküler eksozom (IDA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); zar (IEA); zar (NAS); plazma zarı (IEA); proteinli hücre dışı matris (NAS); vezikül (IDA)	<b>B_CD5(6.7)</b>	Kolon - transvers(18,67), Özofagus - Mukoza(6,82),Küçük Tükürük Bezi(5,79), <b>P rostat (5,1), Vajina(4,61)</b>	(120), (121)
18	<b>KIAA0408</b>	Protein kodlama  ENST0000483725.3.c.1954C>T	6	Stop_gained	Yüksek	38/0,002	rs551915714	--	--	CD4_Th2(3)	Kas - iskelet(9,37),Özofagus - Muscularis(5,21), Özofagus - Gastroözofageal Kavşak(4,77)	(122), (123)
19	<b>BHLHA15</b>  Basic helix-loop-helix family, member	Protein kodlama  ENST0000314018.2.c.	7	Stop_gained	Yüksek	42/0,007	rs1011110	Gençlerin Olgunluk Başlangıçlı Diyabeti(maturity onset)  DNA bağlama (IEA)  Glikoz açlığına hüresel yanıt (ISS); endoplazmik	Çekirdek (IEA)	<b>B_CD5(2)</b>	Pankreas(43.3)	(124), (125)



	A15	556C>T					2630	retikulum katlanmamış protein yanıtı (ISS); miyotüp farklılaşmasının (ISS) negatif regülasyonu; transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonlu (IEA); transkripsiyon, DNA şablonlu (IEA)				
20	<b>HEPHL1</b>  Hephaestin-like protein 1	Protein kodlama  ENST0000315765.9:c.2857C>T	11	Stop_gained	Yüksek	36/0,004	rs542337286	Metal iyonu bağlama (IEA); oksidoredüktaz aktivitesi (IEA)  Bakır iyonu taşınması (IEA); iyon taşıma (IEA); oksidasyon-indirgeme işlemi (IEA); ulaşım (IEA)	Membranın integral bileşeni (IEA); membran (IEA)	<b>B_CD5(6.4)</b> ,CD8_Efektör_Bellek(2.9),B_Bellek(2.2)	Cilt - Güneşe Maruz Kalma yan (Suprapubik)(18.47),Özofagus - Mukoza(10.13), <b>Vajina(6.46)</b> ,Minör Tükürük Bezi(6.19)	(126), (127)
21	<b>KIF12</b>  Kinesin family member 12	Protein kodlama  ENST0000374118.3:c.655C>T	9	Stop_gained	Yüksek	40/0,001	rs7811206726	ATP bağlama (IEA); nükleotit bağlama (IEA)  Malign prostat tümörü	Sitoplazma (IEA); hücre iskeleti (IEA); hücre dışı veziküler eksozom (IDA); mikrotübül (IEA)	<b>B_CD5(3.9)</b> ,CD8_Efektör_Bellek(2.2),CD4_Th17(2.2)	Böbrek - Korteks(17.1), Pankreas(12.83)	(128), (129)
22	<b>ARHGGEF38</b>  Rho guanine nucleotide exchange factor 38	Protein kodlama  ENST0000420470.2:c.1357C>T	4	Stop_gained	Yüksek	38/0,001	rs1205831692	Guanil-nükleotit değişim faktörü aktivitesi (IEA)	--	<b>B_CD5(7.9)</b> ,B_naiif(2.2),CD8_Efektör_Bellek(2)	Pankreas(9.52),Prostat(6,17), Mememe - Mememe Doku su(6,12),Küçük Tükürük Bezi(5,52)	(130), (131)
23	<b>TBXAS1</b>  Thromboxane A synthase 1	Protein kodlama  ENST0000263552.6:c.751G>T	7	Stop_gained	Yüksek	44/0,002	rs26676601315	İzomeraz aktivitesi (IEA); metal iyonu bağlama (IEA); monooksijenaz aktivitesi (IEA); oksidoredüktaz aktivitesi (IEA); tromboksan-A sentaz aktivitesi (IEA)  Yağ asidi biyosentetik süreci (IEA); yağ asidi metabolik süreci (IEA); lipit metabolik süreci (IEA); oksidasyon-	Endoplazmik retikulum (IEA); endoplazmik retikulum zarı (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); membran (IEA)	CD4_Th2(2.2),B_Bellek(2.2)	Tam Kan(27,31), Dalak (4,82)	(132), (133)

								indirgeme işlemleri (IEA); prostaglandin biyosentetik süreci (IEA); prostaglandin metabolik süreci (IEA)  Ghosal hematodiyaz sendromu, 231095 (3)  trombositopeni; lökopeni; Refrakter anemi; Kemik iliği hiposelülaritesi; Hiperostoz cranialis interna; Artan kemik mineral yoğunluğu; Miyelofibrozis; diyafiz displazisi				
24	<b>PNPLA6</b>  Patatin-like phospholipase domain-containing protein 6	Protein kodlama  ENST00000221249.6.c.3151C>T	19	Stop_gained	Yüksek	55/0,0008	rs5621113131664	Hidrolaz aktivitesi (IEA); lizofosfolipaz aktivitesi (IEA)  Lipit katabolik süreci (IEA); lipit metabolik süreci (IEA)  Glycerophospholipid metabolism  Spatik paropleji 39, otozomal resesif, 612020 (3), Otozomal resesif; Boucher-Neuhauser sendromu, 215470 (3), Otozomal resesif; Oliver-McFarlane sendromu, 275400 (3), Otozomal resesif; ?Laurence-Moon sendromu, 245800 (3), Otozomal resesif	Endoplazmik retikulum (IEA); endoplazmik retikulum zarı (IEA); zarın integral bileşeni (IEA); zar (IDA); membran (IEA)	----	Tam Kan(4.36)	(134), (135)
25	<b>KIAA0196</b>  WASHC5, WASH complex subunit 5	Protein kodlama  ENST00000318410.7.c.1120C>T	8	Stop_gained	Yüksek	48/0,002	rs76223363631112	Protein bağlama (IPI)  Protein taşıma (IEA); ulaşım (IEA)	WASH kompleksi (IDA); sitoplazma (IEA); sitozol (IEA); erken endozom (IDA); erken endozom (IEA); endoplazmik retikulum (IEA); endozom (IEA)	---	-----	(136), (137)
26	<b>DNAH8</b>  Dynein, axonemal, heavy chain 8	Protein kodlama  ENST00000327475.6.c.14023C>T	6	Stop_gained	Yüksek	49/0,05	rs1446551804	ATP bağlama (IEA); mikrotübül motor aktivitesi (NAS); motor aktivite (IEA); nükleotit bağlama (IEA)  silyum veya flagellum bağımlı hücre hareketliliği (NAS)  Siliyer_diskinezi,  kartajener sendromu   prostatın malign tümörü,  Spermatojenik başarısızlık 46, 619095 (3),	Aksonmal dinein kompleksi (NAS); hücre projeksiyonu (IEA); silyum (IEA); sitoplazma (IEA); hücre iskeleti (IEA); dinein kompleksi (IEA); mikrotübül (IEA)	B_Bellek(5.7),CD4_Treg(3.1)	Testis (35,14),Dalak(4,98)	(138), (139)
27	<b>ATG4C</b>  Autophagy related 4C cysteine peptidase	Protein kodlama  ENST00000317868.4.c.1165C>T	1	Stop_gained	Yüksek	41/0,015	rs142574206	Otofajinin düzenlemesi  Sistein tipi endopeptidaz aktivitesi (IMP); sistein tipi peptidaz aktivitesi (IEA); hidrolaz aktivitesi (IEA); peptidaz aktivitesi (IDA); peptidaz aktivitesi (IEA)	Sitoplazma (IEA); sitoplazma (ISS); sitozol (ISS); hücre dışı bölge (IDA)	---	----	(140), (141)

								Otofajik vakuol düzeneği (IGI); otofaji (IEA); otofaji (IGI); zara hedeflenen protein (ISS); protein taşıma (IEA); proteoliz (IDA); proteoliz (IEA); tansport (IEA)				
28	ZNF226  Zinc finger protein 226	Protein kodlama  ENST00000337433. 5:c.2236C>T	19	Stop_gained	Yüksek	39/0,0004	rs1125311433605	DNA bağlanması (IEA); metal iyonu bağlama (IEA), transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonlu (IEA); transkripsiyon, DNA şablonlu (IEA)	Çekirdek (IEA)	--	----	(142)
29	OR2M7  Olfactory receptor, family 2, subfamily M, member 7	Protein kodlama  ENST00000317965. 2:c.870T>G	1	Stop_gained	Yüksek	36/0,006	rs7766273914	Koku iletimi  G-proteinine bağlı reseptör aktivitesi (IEA); sinyal dönüştürücü aktivitesi (IEA)  G-protein bağlı reseptör sinyal yolu (IEA); uyarana yanıt (IEA); duyuşsal koku algısı (IEA); sinyal iletimi (IEA)	Membranın integral bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	CD8 Merkezi Bellek(2. 4)	-----	(143), (144)
30	C17orf66  HEATR9,H EAT repeat containing 9	Protein kodlama  ENST00000311880. 2:c.715C>T	17	Stop_gained	Yüksek	36/0,002	rs3775661711	-----	-----	-----	-----	(145)
31	TMEM64  Transmembrane protein 64	Protein kodlama  ENST00000418210. 2:c.835C>T	8	Stop_gained	Yüksek	40/0,008	rs771222431	Kanonik Wnt sinyal yolunun negatif regülasyonu; osteoblast farklılaşmasının negatif regülasyonu; ve yağ hücresi farklılaşmasının pozitif regülasyonu	Endoplazmik retikulumMembranın integral bileşeni (IEA); membran (IEA)	B_Bellek(2. 1)	-----	(146),
32	HDAC6  Histone deacetylase 6	Protein kodlama  ENST00000334136. 5:c.1165C>T	X	Missense_variant	Orta	25,8/0,0025	rs78818825	NAD bağımlı histon deasetilaz aktivitesi (H3-K14'e özgü) (IEA); NAD bağımlı histon deasetilaz aktivitesi (H3-K18'e özgü) (IEA); NAD bağımlı histon Otofaji (IEA); kromatin modifikasyonu (IEA); histon deasetilasyonu (ISS); transkripsiyonun negatif regülasyonu, DNA şablonlu (ISS); gen ifadesinin düzenlenmesi, epigenetik (IMP); transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonlu (IEA); transkripsiyon, DNA şablonlu (IEA); tübülin deasetilasyonu (ISS)  Anormallik_of_nöronal_	---	---	-----	(147), (148)

								migrasyon kondrodizplazi ile platispondili, belirgin brakidaktili, hidrocefali ve mikroftalmi,  Platispondili, belirgin brakidaktili, hidrocefali ve mikroftalmi ile kondrodizplazi, 300863 (3), X'e bağlı baskın				
33	<b>DUOX2</b>  Dual oxidase 2 (thyroid oxidase 2)	Protein kodlama  ENST00000389039.6:c.2762G>A	15	Stop_gained	Yüksek	47/ %0,0004	rs 1 4 6 0 1 5 9 4 3 4	NAD(P)H oksidaz aktivitesi (IDA); NAD(P)H oksidaz aktivitesi (IEA); kalsiyum iyonu bağlama (IDA); metal iyonu bağlama (IEA); oksidoreduktaz aktivitesi (IEA); peroksidaz aktivitesi (IEA)  kütikül gelişimi (ISS); sitokin aracılı sinyal yolu (IDA); sitokin aracılı sinyal yolu (ISS); hormon biyosentetik süreci (IEA); hidrojen peroksit katabolik süreci (IEA); oksidasyon-indirgeme işlemi (IEA); oksidasyon-indirgeme işlemi (TAS); cAMP'ye (IDA) yanıt; cAMP'ye yanıt (ISS); virüse yanıt (IDA); tiroid hormon üretimi (IEA)  Doğuştan Hipotiroidizm doğuştan gelen genetik hastalıklar tiroid_dyshor monogenesis_6  Tiroid dyshormonogenesis 6, 607200 (3), Otozomal resesif	Apikal plazma zarı (IEA); hücre dışı veziküler eksozom (IDA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	<b>B_CD5(4. 2)</b>	Tiroid (13,27),Mi de(8,31),Y emek Borusu - Mukoza(5,82), <b>Vajina(4,59)</b>	(149), (150)
34	<b>PLA2G4F</b>  Phospholipase A2 group IVF	Protein kodlama  ENST00000382396.4:c.2338C>T	15	Stop_gained	Yüksek	51/ %0,002	rs 1 5 0 4 4 1 6 3 2	Fc gamma_R_ aracılı fagositoz  Hidrolaz aktivitesi (IEA); metal iyonu bağlama (IEA); fosfolipaz A2 aktivitesi (IEA)  Lipit katabolik süreci (IEA); lipit metabolik süreci (IEA)	Sitoplazma (IEA); sitozol (IEA); lizozomal zar (IEA); lizozom (IEA); membran (IEA)	<b>B_CD5(7. 8),CD8_Efektör_Bellek(2. 5)</b>	Cilt - Güneşe Maruz Kalma miş (Suprapubik)(15.4),Cilt - Güneşe Maruz Kalmış (Bacak altı)(13.65)	(151)
35	<b>EPHA10</b>  Ephrin receptor EphA10	Protein kodlama  ENST00000330210.7:c.628C>T	1	Stop_gained	Yüksek	41/ %0,003	rs 7 6 4 0 3 0 7 9 2	ATP bağlama (IEA); kinaz aktivitesi (IEA); nükleotit bağlanması (IEA); protein bağlama (IPI); protein tirozin kinaz aktivitesi (IEA); transferaz aktivitesi (IEA); transmembran reseptör protein tirozin kinaz aktivitesi (IEA); transmembran-efrin reseptör aktivitesi (IDA), fosforilasyon (IEA)	Hücre dışı bölge (IEA); hücre dışı veziküler eksozom (IDA); zarın integral bileşeni (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (NAS); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	<b>B_CD5(5. 7)</b>	Kolon - transfers(9.7), <b>Testis(6.99)</b>	(152), (153)

36	<b>PCDH8</b>  Protocadherin-beta 8	Protein kodlama  ENST0000239444.2:c.2013C>A	5	Stop_gained	Yüksek	43/0,009	rs139550075	Hücre adezyonu (IEA)	Zarın integral bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	<b>B_CD5(7.4)</b> ,CD8_Efektör_Bellek(3.3)	-----	(154), (155)
38	<b>DNAH12</b>  Dynein, heavy chain-12	Protein kodlama  ENST00000351747.2:c.5045T>G	3	Stop_gained	Yüksek	51/0,03	rs201177171	ATP bağlama (IEA); motor aktivite (IEA); nükleotit bağlama (IEA)	Hücre projeksiyonu (IEA); silyum (IEA); sitoplazma (IEA); hücre iskeleti (IEA); dinein kompleksi (IEA); mikrotübül (IEA)	<b>B_CD5(2.9)</b>	<b>Testis (14,2), Fallop Tüpü(6,67), Akciğer(4,88), Serviks - Endoserviks (4,53)</b>	(156), (157)
40	<b>MYBBP1A</b>  MYB-binding protein 1A	Protein kodlama  ENST00000572759.1:c.95+1G>T	17	Splice_donor_variant	Yüksek	27,6/0,003	rs369519148	Çekirdek promotör bağlanması (ISS); poli(A) RNA bağlama (IDA); transkripsiyon koruyucu aktivite (ISS)  Glikoz açılına (IDA) hücresel yanıt; gen ekspresyonunun sirkadiyen regülasyonu (ISS); p53 sınıfı aracı (IMP) tarafından içsel apoptotik sinyal yolu; transkripsiyonun negatif regülasyonu, DNA şablonlu (ISS); nükleositooplazmik taşıma (ISS); osteoblast farklılaşması (IDA); hücre döngüsü durmasının (IMP) pozitif regülasyonu; transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonlu (IEA); ritmik süreç (IEA); transkripsiyon, DNA şablonlu (IEA)  Çocuklukta başlayan otistik bozukluk	NLS'ye bağlı protein nükleer ithalat kompleksi (ISS); sitoplazma (IEA); sitoplazma (ISS); zar (IDA); çekirdekçik (IDA); çekirdekçik (IEA); çekirdekçik (ISS); çekirdek (IDA); çekirdek (IEA); çekirdek (ISS)	----	-----	(158), (159)
KR: kromozom												

## KOMPOUND HETEROZİGOT

H A S T A  N O	VARYANT	BİYOTİP İ/ MUTAS YON TİPİ	KR *	ETKİ	ETKİ CİDDİY ETİ	CADD/P opülasy on yüzdesi	R s	GÖREVİ/YER ALDIĞI YERLER	HÜCRE KOMPONENT YERİ	KAN	DOKU	Referans
1	LOXL4  Lysyl oxidate- like 4	Protein kodlama  ENST00 000260 702. 3:c. 878G>A  ENST00 000260 702. 3:c. 1390C> T	10	Stop_gained  missense_varian t	Yüksek	40/%0,0 02	r s 5 5 5 1 6 3 4 4 0  r s 7 5 8 3 8 0 9 9 7	Metal iyonu bağlama (IEA); oksidoredüktaz aktivitesi (IEA)  Oksidasyon- indirgeme işlemi (IEA)  Hücre dışı bölge (IEA); hücre dışı boşluk (IEA); hücre dışı veziküler ekzozom (IDA)	----	-----	-----	[32], [33]
2	OR2H1  Olfactory receptor family 2 subfamily H member 1	Protein kodlama  ENST00 000377 132. 1:c. 369_37 5del  ENST00 000377 132. 1:c. 478T>C  ENST00 000377 132. 1:c. 482C>T  ENST00 000377 132. 1:c. 551G>A  ENST00 000377 132. 1:c. 656C>T  ENST00 000377 132. 1:c. 788C>T		Frameshift_vari ant  missense_varian t	Yüksek	15,82/% 0,3	r s 5 3 8 2 0 0 0 6 5  r s 1 9 1 1 7 5 4 6 8  r s 1 8 2 4 4 5 1 8 5  r s 1 8 9 1	Koku İletimi  G-proteinine bağlı reseptör aktivitesi (IEA); sinyal dönüştürücü aktivitesi (IEA)  G-protein bağlı reseptör sinyal yolu (IEA); uyarana yanıt (IEA); duyuşsal koku algısı (IEA); sinyal iletimi (IEA)	Membranın integral bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	B_CD5(6. 9),CD8_Efe ktör Belleği(4. 5),B Naif(2. 1)	Testis(5 0. 25)	[97],

		ENST00 000377 132. 1.c. 895C>T					5 0 8 0 3 r s 1 9 3 0 1 2 4 8 6 r s 1 9 3 0 1 2 4 8 6 r s 1 9 3 0 1 2 4 8 6					
3	<b>PXDNL</b>  Peroxidasin, Drosophila, homolog-like	Protein kodlama  ENST00 000356 297. 4.c. 380+1G >A  ENST00 000356 297. 4.c. 1330G> A	8	Splice_donor_v ariant  missense_varian t	Yüksek	25,3/%0 ,2	r s 5 4 4 7 2 5 9 6 5 r s 5 4 4 7 2 5 9 6 5 r s 5 4 4 7 2 5 9 6 5	Endonükleaz aktivitesi (IEA); hem bağlama (ISS); hidrolaz aktivitesi (IEA); metal iyonu bağlama (IEA); nükleaz aktivitesi (IEA); oksidoredüktaz aktivitesi (IEA); peroksidaz aktivitesi (IEA); peroksidaz aktivitesi (ISS)  Hidrojen peroksit katabolik süreci (IEA); hidrojen peroksit katabolik süreci (ISS); oksidasyon- indirgeme işlemi (IEA); oksidasyon- indirgeme süreci (ISS)	Sitoplazma (IEA); hücre dışı bölge (IEA); hücre dışı boşluk (ISS)	B_Bellek(2. 8),B_CD5( 2. 4)	Kalp - Atriyal Eklenti( 25. 08), Kalp - Sol Ventrik ül(19. 3)	[98], [99]
4	<b>GPT</b>  Glutamic- pyruvate transaminase (alanine aminotransfe rase)	Protein kodlama  ENST00 000394 955. 2.c. 939del	8	Frameshift_vari ant  missense_varian t	Yüksek	24,2/%0 ,4	R s - r s 1 4 1 5	Glutamik piruvat transaminaz polimorfizmi  L-alanin katabolik süreç	Sitoplazma (IEA); hücre dışı veziküler eksozom (IDA)	CD4_Naif( 3)	Karaciğ er(14. 26),Kolo n - transver (6. 47)	[100], [101]

		ENST00000394955. 2.c.1288G>C  ENST00000394955. 2.c.1354G>C					0 5 2 4 9 r s 1 4 7 9 9 8 2 2 4 9	(IEA)  L-alanin:2-oksoglutarat aminotransferaz aktivitesi (IEA);  L-alanin:2-oksoglutarat aminotransferaz aktivitesi (NAS); transaminaz aktivitesi (IEA); transferaz aktivitesi (IEA)  Alanin Aspartat Ve Glutamat Metabolizması; Metabolik Yollar				
5	<b>PRAM1</b>  PML-RARA target gene encoding an adaptor molecule 1	Protein kodlama  ENST00000255612. 3.c.238_259del  ENST00000600262. 1.c.261+1G>T	19	Frameshift_variant  splice_donor_variant	Yüksek	---/%0,4	r s 7 5 1 8 9 6 8 9 7  r s 8 7 9 3 5 4 8 5 0	Lipit bağlama (IEA)	----	-----	Tam kan (29.56)	[102], [103]
7	<b>GLDN</b>  Gliomedin	Protein kodlama  ENST00000335449. 6.c.785G>A ENST00000335449. 6.c.848C>T	15	Missense_variant	Orta	26,8/0,1%	r s 1 4 3 3 8 3 9 2 4  r s 1 5 1 0 4 5 6 8 1	Hücre farklılaşması (IEA); çok hücreli organizma gelişimi (IEA); sinir sistemi gelişimi (IEA)  Ölümcül konjenital kontraktür sendromu	Kollajen trimer (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	<b>B_CD5(7)</b> , CD8_Effector_Memory(2. 3)	Beyin - Omurilik (servikal c-1)(6. 4),Beyin - Substantia nigra(4. 79),Sinir - Tibial(4. 33)	[104], [105]
8	<b>FAM129A</b>	Protein kodlama	1	Stop_gained Missense_variant	Yüksek	35/%0,001	R s	Protein fosforilasyonunu	Sitoplazma (IDA);	----	-----	[106],



	NIBAN1 niban apoptosis regulator 1	ENST00 000367 511. 3.c. 701C>T  ENST00 000367 511. 3.c. 2752C> T		nt			- r s 7 8 0 5 2 1 7 6 3	n (ISS) negatif regülasyonu; protein fosforilasyonunu n (ISS) pozitif regülasyonu; pozitif çeviri düzenlemesi (ISS); çeviri düzenlemesi (IEA); endoplazmik retikulum stresine (ISS) yanıt	sitoplazma (IEA); hücre dışı veziküler eksozom (IDA); membran (IDA)			
9	<b>VSIG10L</b>  V-set and immunoglob- ulin domains- containing protein 10- like	Protein kodlama  ENST00 000335 624. 4.c. 1828C> T  ENST00 000335 624. 4.c. 1018G> T	19	Stop_gained  missense_varian t	Yüksek	35/%0,0 8	r s 5 4 3 1 9 7 2 9 9  r s 2 0 1 4 5 2 7 3 4	-----	Membranın integral  bileşeni (IEA); membran (IEA)	B_Naif(3. 1),B_Bellek (2. 8),B_CD5( 2. 1)	Yemek Borusu - Mukoza (20. 7), Vajina( 6. 04), Serviks - Ektoser viks(5. 43)	[107], [108]
1 0	<b>ZRANB3</b>  Zinc finger RANBP2-type domain- containing protein 3	Protein kodlama  ENST00 000264 159. 6.c. 2336_2 337del  ENST00 000264 159. 6.c. 2137C> T	2	Frameshift_vari ant  missense_varian t	Yüksek	11,99/% 0,2	r s 5 3 1 2 3 2 2 8 9  r s 1 9 9 6 5 9 8 7 9	DNA onarımı (IDA); DNA onarımı (IEA); DNA geri sarma (IDA); DNA hasarı uyarına (IDA) hücrese l yanıt; DNA hasarı uyarına (IEA) hücrese l yanıt; metabo lik süreç (IEA); DNA rekombinasy onu (IDA) negat if regülasyonu; çoğaltma çatalı işleme (IDA); çoğaltma çatal koruması (IDA); UV'ye yanıt (IDA)	Kromozom (IEA); nükleer replikasyon çatalı (IDA); çekirdek (IEA)	-----	-----	[109], [110]

							(IDA); tavlama helikaz aktivitesi (IDA); katalitik aktivite (IEA); endodeoksiribonükleaz aktivitesi (IDA); endonükleaz aktivitesi (IEA); helikaz aktivitesi (IEA); hidrolaz aktivitesi (IEA); metal iyonu bağlama (IEA); nükleaz aktivitesi (IEA); nükleotit bağlanması (IEA); protein bağlama (IPI) Warburg mikro sendromu					
1 1	<b>MUC22</b>  Mucin 22	Protein kodlama  ENST00000561890.1:c.1680_1681del  ENST00000561890.1:c.1682_1683insGA	6	Frameshift_vari ant	Yüksek	4,37/%0,2	r s 7 5 5 8 2 8 3 7 4  r s 7 7 9 6 0 1 9 4 4	-----  Membranın integral bileşeni (IEA); membran (IEA)	<b>B_CD5(7.7)</b> ,CD8_Efe ktör_hafiza (2.7)	Yemek Borusu - Mukoza (31.86), <b>Vajina(16.48)</b>	[111], [112]	
1 2	<b>DNAH12</b>  Dynein, heavy chain-12	Protein kodlama  ENST00000351747.2:c.6421C>T	3	Stop_gained	Yüksek	41/%0,011	r s 7 8 2 4 3 4 4 6 8	ATP bağlama (IEA); motor aktivite (IEA); nükleotit bağlama (IEA)	Hücre projeksiyonu (IEA); silyum (IEA); sitoplazma (IEA); hücre iskeleti (IEA); dinein kompleksi (IEA); ikrotübül (IEA)	<b>B_CD5(2.9)</b>	<b>Testis(14,2), Fallop Tüpü(6,67), Akciğer(4,88), Serviks - Endoserviks(4,53)</b>	[113], [114]

1 3	<b>SPTBNS</b>  Spectrin, beta, non-erythrocytic 5	Protein kodlama  ENST00000320955.6.c.4891-2A>G  ENST00000320955.6.c.5503G>A	15	Splice_acceptor_variant  missense_variant	Yüksek	34/ 0,003	r s 2 0 1 7 5 5 0 7 3  r s 1 3 7 8 9 4 1 8 8	Aktin bağlama (IEA); aktin bağlama (NAS)  Aktin hücre iskeleti (NAS); aktin organizasyonu (NAS); aktin filaman kapatma (IEA)	Sitoplazma (IEA); hücre iskeleti (IEA); hücre dışı veziküler eksozom (IDA); zar (NAS); spektrin (NAS)	CD8 Merkezi Bellek(2),CD4 Efektör Bellek(2)	Sinir - Tibial(8.54),Beyin - Beyincik (5.74),Beyin - Serebellar Yarım küre(5.1)	[115], [116]
1 4	<b>GDPD4</b>  Glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 4	Protein kodlama  ENST00000315938.4.c.1526-2A>C	11	Splice_acceptor_variant	Yüksek	25,1/ %0,006	r s 3 7 3 2 3 4 5 9 5	Hidrolaz aktivitesi (IEA); metal iyonu bağlama (IEA)	Membranın integral bileşeni (IEA); membran (IEA)	<b>B_CD5(3.6),CD4_Th1(2.3)</b>	<b>Testis(32.89)</b>	[117]
1 5	<b>CELSR1</b>  Cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 1	Protein kodlama  ENST00000262738.3.c.4864C>T	22	Missense_variant	Orta	33/ %0,002	r s 3 6 7 6 8 3 0 3	G-proteinine bağlı reseptör aktivitesi (IEA); G-proteinine bağlı reseptör aktivitesi (NAS); protein dimerizasyon aktivitesi (NAS); sinyal dönüştürücü aktivitesi (IEA); transmembran sinyal reseptör aktivitesi (NAS)  G-protein bağlı reseptör sinyal yolu (IEA); G-proteinine bağlı reseptör sinyal yolu (NAS); merkezi sinir sistemi gelişimi (NAS); merkezi sinir sistemi gelişimi (TAS); düzlemsel polaritenin kurulması (ISS); çok hücreli organizma gelişimi (IEA); nöral tüp kapanması (ISS); sinyal iletimi (IEA)  Nöronal migrasyon	Membranın ayrılmaz bileşeni (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (TAS); plazma zarının ayrılmaz bileşeni (TAS); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	B_Bellek(5),B naif (3),B_CD5(2.6)	Özefagus - Mukoza (6.33),Cilt - Güneşe Maruz Kalmayan (Suprapubic)(5.1),Cilt - Güneşe Maruz Kalan (Bacak Altı)(4.05)	[118], [119]

								anormalliği, uzun qt sendromu, nöral tüp defektleri				
16	<b>HTR3D</b>  5-hydroxytryptamine receptor 3, subunit D	Protein kodlama  ENST00000334 128. 2.c. 769C>A  ENST00000382 489. 3.c. 880-1G>T	3	Missense_variant  Splice_acceptor_variant	Yüksek	24,6/ %0,0008	r s 1 1 5 3 8 9 8 2 1  r s 1 1 5 3 8 9 8 2 1	iyon taşıma (IEA); transport(IEA)  Serotonerjik_sinaps	Membranın ayrılmaz bileşeni (IEA); zarar (IEA); plazma zarı (IEA)	CD8 Efektör Bellek(3. 3)	-----	[120], [121]
17	<b>IKZF2</b>  Ikaros family zinc finger 2	Protein kodlama  ENST00000342 002. 2.c. 73G>A ENST00000442 445. 1.c. 183_184insG	2	Missense_variant  Frameshift_variant	Orta	23,2/ %0,02	r s 1 5 0 9 5 6 7 0 7  r s 5 4 7 3 0 7 5 8 5	DNA bağlanması (IEA); metal iyonu bağlama (IEA)  Transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonlu (IEA); transkripsiyon, DNA şablonlu (IEA)	Çekirdek (IEA)	CD4_Treg(4. 7)	Özefagus - Mukoza (5. 2)	[122], [123]
18	<b>ATF4</b>  Activating transcription factor 4	Protein kodlama  ENST00000337 304. 2.c. 625A>G	22	Missense_variant	Orta	40/ %0,001	r s 7 7 2 1 7 1 5 8 6	DNA bağlanması (IDA); DNA bağlanması (IEA); DNA bağlama (ISS); çekirdek promotör dizisine özgü DNA bağlanması (ISS); protein bağlama (IPI); diziye özgü DNA bağlama transkripsiyon faktörü aktivitesi (ISS); diziye özgü DNA bağlama transkripsiyon faktörü aktivitesi (TAS)  hücrel amino asit metabolik	Sitoplazma (IEA); sitoplazma (ISS); hücre iskeleti (IEA); zarar (IEA); mikrotübül düzenleme merkezi (IEA); çekirdek (IEA); çekirdek (ISS); plazma zarı (IEA)	-----	-----	[124], [125]

süreci (TAS); gen ekspresyonunun sirkadiyen regülasyonu (ISS); glukoneogenez (ISS); endoplazmik retikulum stresine (ISS) yanıt olarak içsel apoptotik sinyal yolu; nöron apoptotik sürecinin (ISS) pozitif regülasyonu; RNA polimeraz II promotöründen (IMP) transkripsiyonun pozitif regülasyonu; RNA polimeraz II promotöründen (ISS) transkripsiyonun pozitif regülasyonu; transkripsiyonun pozitif regülasyonu, DNA şablonlu (IDA); transkripsiyonun pozitif regülasyonu, DNA şablonlu (IMP); transkripsiyonun pozitif regülasyonu, DNA şablonlu (ISS); transkripsiyonun pozitif regülasyonu, DNA şablonlu (NAS); transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonlu (IEA); transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonlu (ISS); ritmik süreç (IEA); RNA polimeraz II promotöründen (ISS) transkripsiyon; transkripsiyon, DNA şablonlu (IEA)

19	<b>FUK</b>  FCSK fucose kinase [ Homo sapiens (human) ]	Protein kodlama  ENST00000288 078. 6.c. 2572G>A  ENST00000288 078. 6.c. 1407-1G>C	16	Splice_acceptor_variant  Missense_variant	Yüksek	27,1/%0,1	r s 2 0 1 2 9 1 0 1 6  r s 1 7 8 8 4 0 5 0	ATP bağlama (IEA); fukokinaz aktivitesi (IEA); fukokinaz aktivitesi (NAS); kinaz aktivitesi (IEA); nükleotit bağlanması (IEA); transferaz aktivitesi (IEA)  Amino Şeker Ve Nükleotit Şeker Metabolizması; Fruktoz ve MannoZ Metabolizması; Metabolik Yollar  fosforilasyon (IEA)	----	-----	-----	[126], [127]
20	<b>CCDC154</b>  Coiled-coil domain-containing protein 154	Protein kodlama  ENST00000389 176. 3.c. 1899-1G>A  ENST00000389 176. 3.c. 1375C>T	10	Splice_acceptor_variant missense_variant	Yüksek	25,6/%0,5	r s 1 1 7 3 1 8 5 6 0  r s 5 7 4 3 1 1 0 6 6 1	-----  Erken endozom (IEA); endozom (IEA)	B_Hafıza3.4)	<b>Testis(7.04)</b> ,Hipofiz(4.11)	[128], [129]	
21	<b>GDPD4</b>  Glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 4	Protein kodlama  ENST00000315 938. 4.c. 1526-2A>C  ENST00000315 938. 4.c. 54-4dup	11	Splice_acceptor_variant splice_region_variant	Yüksek	25,1/%0,006	r s 3 7 3 2 3 4 4 5 9 5  r s 7 6 7 0 6 6 5 7 0	Hidrolaz aktivitesi (IEA); metal iyonu bağlama (IEA)	Membranın ayrılmaz bileşeni (IEA); membran (IEA)	<b>B_CD5(3.6)</b> ,CD4_Th1(2.3)	<b>Testis(32.89)</b>	[117]

2 2	<b>FCRL6</b>  Fc receptor like 6 [130]	Protein kodlama  ENST00000321935.6:c.388C>T ENST00000321935.6:c.962C>T	1	Stop_gained missense_variant	Yüksek	35/%0,2	r s 1 4 5 9 2 2 1 3 0  r s 1 9 9 6 5 6 1 8 1	-----	Membranın ayrılmaz bileşeni (IEA); membran (IEA)	CD8 Efektör bellek(5.3), CD4 Efektör bellek(2.5), CD8 Saf(2.1)	Tam Kan(28,45),Dala k(6,46)	, [130, 131]
2 3	<b>PCSK5</b>  Protein convertase subtilisin/kex in type 5	Protein kodlama  ENST00000376767.3:c.1993_1997del ENST00000424854.2:c.3742G>A	9	Frameshift_variant missense_variant	Yüksek	22/%0,3	r s 7 7 0 8 2 3 1 9 5  r s 1 0 1 1 8 3 2 2 1	Hidrolaz aktivitesi (IEA); peptidaz aktivitesi (IEA); serin tipi peptidaz aktivitesi (IEA)  Kadın gebeliği (IEA); proteoliz (IEA)	İç zar sistemi (IEA); hücre dışı bölge (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); membran (IEA)	CD8 Naif(3.9), CD4 Naif(2.9)	-----	[132], [133]
2 4	<b>LRRC9</b>  Leucine rich repeat containing 9	Protein kodlama  ENST00000445360.1:c.898G>C ENST00000445360.1:c.1640-1G>A	14	Missense_variant splice_acceptor_variant	Yüksek	27/%0,09	r s 2 0 0 3 8 5 2 6 4  r s 1 3 8 6 6 1 4 3 8	-----	-----	-----	<b>Testis(24,94)</b> ,Hipofiz(4,35)	[134],

25	<b>HRASLS</b>  PLAAT1 phospholipase A and acyltransferase 1	Protein kodlama  ENST00000264735. 2.c. 20G>A ENST00000334810. 1.c. 440C>T	3	Missense_variant splice_donor_variant	Yüksek	34/%0,1	R s - r s 1 1 6 6 5 3 1 6 0	Hidrolaz aktivitesi (IEA); transferaz aktivitesi (IEA)  Lipit katabolik süreci (IEA); lipit metabolik süreci (IEA)	Membranin ayrılmaz bileşeni (IEA); membran (IEA)	-----	-----	[135], [136]
26	<b>AADAC</b>  Arylacetamide deacetylase (esterase)	Protein kodlama  ENST00000232892. 7.c. 860T>C ENST00000232892. 7.c. 1198T>C	3	Missense_variant stop_lost	Yüksek	27,5/%,0004	r s 1 4 9 8 0 9 1 3 5  r s 6 1 7 3 3 6 9 2	Deasetilaz aktivitesi (IDA); hidrolaz aktivitesi (IEA); lipaz aktivitesi (TAS); serin hidrolaz aktivitesi (IDA); trigliserit lipaz aktivitesi (IEA); trigliserit lipaz aktivitesi (ISS)  Trigliserit katabolik sürecinin (ISS) pozitif regülasyonu	Endoplazmik retikulum (IEA); endoplazmik retikulum zarı (IDA); endoplazmik retikulum zarı (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); hücre içi zara bağlı organel (IEA); zar (IEA); organel zarı (IEA)	-----	Adrenal Bez(26, 68), Karaciğer(17,38)	[137], [138]
27	<b>MYH1</b>  Myosin, heavy polypeptide-1, skeletal muscle, adult	Protein kodlama  ENST00000226207. 5.c. 2643G>C  ENST00000226207. 5.c. 2221G>A	17	Missense_variant	Orta	31/0,1%	r s 1 4 5 6 8 9 9 7 7  r s 7 5 6 2 2 6 3 0 4	ATP bağlama (IEA); aktin bağlama (IEA); kalmodulin bağlanması (IEA); nükleotit bağlama (IEA)Sıkı bağlantı; viral_miyokardit	Sitoplazma (IEA); miyofibril (IEA); miyozin kompleksi (IEA); miyozin filamentı (IEA)	CD4_Th17(2. 9)	Kas - İskelet(52. 51)	[139], [140]
28	<b>ZNF226</b>  Zinc finger protein 226	Protein kodlama  ENST00000337433. 5.c. 2236C>T	19	Stop_gained Missense_variant	Yüksek	39/%,00004	r s 1 2 5 3 1 4 3 6	DNA bağlanması (IEA); metal iyonu bağlama (IEA)  Transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonlu (IEA); transkripsiyon,	Çekirdek (IEA)	-----	-----	[79]



		ENST00000337433. 5:c.2302T>G					05	DNA şablonlu (IEA)				
							r s 1 9 9 8 1 5 9 0 5					
29	<b>GPR98</b>  ADGRV1 adhesion G protein-coupled receptor V1	Protein kodlama  ENST00000405460. 2:c.4214C>T ENST00000405460. 2:c.6608T>C		Missense_variant	Orta	25%/0,2	r s 4 1 3 0 5 8 9 8	G-proteinine bağlı reseptör aktivitesi (IEA); G-proteinine bağlı reseptör aktivitesi (NAS); protein bağlama (IPI); sinyal dönüştürücü aktivitesi (IEA)  G-protein bağlı reseptör sinyal yolu (IEA); sinir sistemi gelişimi (NAS); uyarana yanıt (IEA); sinyal iletimi (IEA); tek organizma hücre-hücre yapışması (NAS); görsel algı (IEA)	Hücre dışı veziküler ekzozom (IDA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); zar (IEA); zar (NAS); plazma zarı (IEA)	----	-----	[141], [142]
30	<b>SLFN14</b>  Schlafen family, member 14	Protein kodlama  ENST00000415846. 3:c.2045C>T ENST00000415846. 3:c.379C>T	17	Missense_variant	Orta	26,4/0,001	r s 1 8 7 0 2 2 2 2 3	ATP bağlama (IEA); nükleotit bağlama (IEA)  Kanama bozukluğu, trombosit tipi	----	CD8_Efektör_Bellek(2. 7)	Tam Kan(8. 3),Dalak(6. 53),Akciğer(4. 29),İnce Bağırsak - Terminal İleum(4. 24)	[143], [144]
							r s 5 3 8 9 6 7 3 6 7					
31	<b>ENKD1</b>  Enkurin domain containing 1	Protein kodlama  ENST00000243878. 4:c.1010G>A	16	Missense_variant_start_lost	Yüksek	27,3%/0,002	r s 7 4 8 7 7 7 1	-----	Sitoplazmik mikrotübül (IDA)	-----	Pankreas(4. 84)	[145]

		ENST00 000243 878. 4.c. 2T>A					3 6  r s 1 9 9 7 2 2 9 7 5					
3 2	<b>DNAH14</b>  Dynein, axonemal, heavy chain 14	Protein kodlama  ENST00 000430 092. 1.c. 4182_4 183dup ENST00 000430 092. 1.c. 11254+ 3A>G	1	Frameshift_vari ant splice_region_v ariant	Yüksek	15,16/% 0,3	r s 7 7 9 5 3 3 3 4  r s 7 9 0 6 0 7 2 7	ATP bağlama (IEA); motor aktivite (IEA); nükleotit bağlama (IEA)  Primer Silyer Diskinezi  İmmün olmayan hidrops fetalis	Hücre projeksiyonu (IEA); silyum (IEA); sitoplazma (IEA); hücre iskeleti (IEA); dinein kompleksi (IEA); mikrotübül (IEA)	----	<b>Testis(1 1. 84),</b> Hip ofiz(4. 2)	[146], [147]
3 3	<b>MUC17</b>  Mucin 17	Protein kodlama  ENST00 000306 151. 4.c. 4892C> T ENST00 000306 151. 4.c. 6254C> T	7	Missense_varia nt	Yüksek	16,54/% 0,1	r s 1 1 3 4 4 3 0 0 6  r s 2 0 1 8 1 5 6 3 6	PDZ alan bağlama (IPI); hücre dışı matris bileşeni, yağlayıcı aktivite (NAS); protein bağlama (IPI)  Hücreyel homeostaz (TAS)  Malign prostat tümörü	Apikal plazma zarı (IDA); plazma zarının dış tarafı (IDA); hücre dışı bölge (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	<b>B_CD5(3. 6),</b> CD8_Efe ktör_Belle k(2. 1)	İnce Bağırsak - Termina l Ileum(4 8. 18)	[148], [149]
3 4	<b>USH2A</b>  Usherin	Protein kodlama  ENST00 000307 340. 3.c. 14662A >T ENST00 000307	1	Missense_varia nt stop_gained	Yüksek	34/% 0,01	r s 2 0 0 0 9 9 3 4 3 5	Protein bağlama (IPI)  Uyaran tepkisi (IEA); sesin duyusal algısı (IEA); görsel algı (IEA)  Retinitis	Hücre projeksiyonu (IEA); hücre dışı bölge (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA); stereocilyum zarı (IEA)	<b>B_CD5(8. 4),</b> CD8_Efe ktör_Belle k(2. 5)	Karaciğ er(15. 02), <b>Test is(6. 76)</b>	[150], [151]

		340. 3.c. 4957C> T					r s 7 5 4 7 6 8 8 7 5	pigmentoza 39, 613809 (3); Usher sendromu, tip 2A				
3 5	<b>POU6F2</b>  POU domain, class 6, transcription factor 2	Protein kodlama  ENST00 000403 058. 1.c. 550_55 1insA ENST00 000403 058. 1.c. 551T>G	7	Frameshift_vari ant missense_varian t	Yüksek	26,6/% 0,08	r s 7 6 6 6 0 3 5 8 3	DNA bağlanması (IEA); diziye özgü DNA bağlama transkripsiyon faktörü aktivitesi (TAS)  Transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonlu (IEA); transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonlu (TAS); transkripsiyon, DNA şablonlu (IEA)  Wilms_tumor_a nd radyal bilateral aplazi	Çekirdek (IC); çekirdek (IEA)	<b>B_CD5(7. 2),CD8_Efe ktör_Belle k(2. 6)</b>	Beyin - Frontal Korteks (BA9)(9. 74),Beyi n - Korteks(6. 63),Beyi n - Ön singulat korteks (BA24)(5. 6)	[152], [153]
3 6	<b>MUC5B</b>  Mucin 5, subtype B, tracheobronc hial	Protein kodlama  ENST00 000447 027. 1.c. 1978C> T ENST00 000447 027. 1.c. 3463+8 G>T	11	Missense_varia nt splice_region_v ariant	Yüksek	23,5/ %0,1	r s 2 0 0 2 2 2 8 7 7  r s 5 7 7 2 2 8 8 0 1	Hücre dışı matris yapısal bileşeni (NAS); protein bağlama (IPI)  Tükürük salgısı	Hücre dışı bölge (IEA); hücre dışı boşluk (IDA); hücre dışı veziküler eksozom (IDA)	<b>B_CD5(7)</b>	Minör Tükürük Bezi(30. 63), <b>Serv iks - Endoser viks(13. 76)</b>	[154], [155]
3 7	<b>FNDC1</b>  Fibronectin type III domain- containing protein 1	Protein kodlama  ENST00 000297 267. 9.c. 1346C> T ENST00 000297	6	Missense_varia nt	Orta	26,8/% 0,01	r s 3 6 8 1 3 1 5 0 7	-----	Hücre dışı bölge (IEA)	<b>B_CD5(7. 8),CD8 Efektör Hafızası(3)</b>	Tiroid(9. 58), Kolon - Sigmoid (5. 55)	[156], [157]

		267. 9.c. 3221A> T					r s 3 7 6 6 2 2 6 9 2					
3 8	<b>DMRT1</b>  Double sex and mab-3- related transcription factor-1	Protein kodlama  ENST00 000382 276. 3.c. 671A>G ENST00 000382 276. 3.c. 866G>A	9	Missense_varia nt	Orta	28,1/%0 ,2	r s 1 4 0 5 0 6 2 6 7 r s 7 5 7 5 5 2 2 1 9	DNA bağlanması (IEA); çekirdek promotör proksimal bölge dizisine özgü DNA bağlanması (ISS); metal iyonu bağlama (IEA) Sertoli hücre farklılaşması (ISS); hücre farklılaşması (IEA); erkek üreme hücresi çoğalması (ISS); erkek cinsiyet tayini (ISS); erkek cinsiyet farklılaşması (ISS); çok hücreli organizma gelişimi (IEA); mayotik nükleer bölünmenin (ISS) negatif regülasyonu; RNA polimeraz II promotöründen (ISS) transkripsiyonun negatif regülasyonu; mitotik nükleer bölünmenin (ISS) pozitif düzenlemesi; RNA polimeraz II promotöründen (ISS) transkripsiyonun pozitif regülasyonu; transkripsiyonun düzenlenmesi, DNA şablonlu (IEA); cinsiyet farklılaşması (IEA); transkripsiyon, DNA şablonlu (IEA)	Çekirdek (IDA); çekirdek (IEA); çekirdek (ISS)	B Naif(3. 3),B_CDS(3 . 1)	<b>Testis(5 1. 7)</b>	[158], [159]
4 0	<b>CD160</b>  CD160 antigen	Protein kodlama  ENST00 000235 933. 6.c. 350A>G	1	Missense_varia nt stop_gained	Yüksek	25,2/% ,0004	R s - R s -	-----	Membranın bağlantılı bileşeni (IEA); zarın ayrılmaz bileşeni (IEA); zar (IEA); plazma zarı (IEA)	-----	Beyin - Serebell ar Yarımkü re(6. 43),Beyi n - Beyincik (5. 31),Tam Kan(4. 37)	[160], [161]

		ENST00 000235 933. 6:c. 115C>T									
KR: kromozom											

## EK-3: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni.



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

Sayı : 16969557-593

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 16 MART 2021 SALI  
**Toplantı No** : 2021/06  
**Proje No** : GO 21/210 (Değerlendirme Tarihi: 23.02.2021)  
**Karar No** : 2021/06-13


Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Çağman TAN ve Uzm. Dr. Ayşe BÜYÜKCAM'ın sorumlu araştırmacı oldukları, Prof. Dr. Feyzi İlhan TEZCAN, Prof. Dr. Deniz Çağdaş AYVAZ, Arş. Gör. İsmail YAZ, Arş. Gör. Begüm ÖZBEK ile birlikte çalışacakları, GO 21/210 kayıt numaralı, "**MIS-C Hastalarının HLA Doku Tiplendirmesi ve Genetik Yatkınlıklarının Araştırılması**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 17 Mart 2021-17 Mart 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmaktadır**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Başkan)	7. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR	(Üye)
2. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Üye)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	9. Doç. Dr. Hande Güneç DENİZ	(Üye)
4. Prof. Dr. Ayşe Kim İŞLER	(Üye)	10. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
5. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESKEN	(Üye)	11. Av. Serap MORALIOĞLU	(Üye)
6. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)		

## EK-4: Turnitin Ekran Görüntüsü

AYSE BUYUKCAM TEZ TURNİTİN			
ORJİNALLIK RAPORU			
% <b>8</b>	% <b>7</b>	% <b>5</b>	% <b>5</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	<a href="http://www.medrxiv.org">www.medrxiv.org</a> İnternet Kaynağı	%	1
2	<a href="http://www.uclahealth.org">www.uclahealth.org</a> İnternet Kaynağı	%	1
3	<a href="http://dergipark.org.tr">dergipark.org.tr</a> İnternet Kaynağı	%	1
4	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%	1
5	<a href="https://assets.researchsquare.com">assets.researchsquare.com</a> İnternet Kaynağı	%	1
6	<a href="http://www.ttb.org.tr">www.ttb.org.tr</a> İnternet Kaynağı	<%	1
7	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%	1
8	Yang Luo, Masahiro Kanai, Wanson Choi, Xinyi Li et al. "A high-resolution HLA reference panel capturing global population diversity enables multi-ancestry fine-mapping in HIV host response", Nature Genetics, 2021 Yayın	<%	1

## EK-5: Dijital Makbuz



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	ayşe Büyükcām
Ödev başlığı:	AYSE BUYUKCAM TEZ TURNİTİN
Gönderi Başlığı:	AYSE BUYUKCAM TEZ TURNİTİN
Dosya adı:	1_AY_E_BUYUKCAM_TEZ_TURN_T_N.docx
Dosya boyutu:	248.34K
Sayfa sayısı:	161
Kelime sayısı:	22,637
Karakter sayısı:	145,672
Gönderim Tarihi:	06-Haz-2023 10:29:00 (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2110132361

T.C.  
MILLÎ EĞİTİM BAKANLIĞI  
ULUSLARARASI ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME BAKANLIĞI

MILLÎ EĞİTİM BAKANLIĞI ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME BAKANLIĞI  
ULUSLARARASI ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME BAKANLIĞI

N. N. ÖZDEMİR

Öğrenci Kimliği:  
00000000000

000000  
000

Copyright © 2023 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.



## 9.ÖZGEÇMİŞ