

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

**SIK GÖRÜLEN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK TANISI
OLAN HASTALARDA HLA SINIF I ve HLA SINIF II
ALLELLERİNİN SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Begüm ÖZBEK

**İmmünoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2018

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

**SIK GÖRÜLEN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK TANISI
OLAN HASTALARDA HLA SINIF I ve HLA SINIF II
ALLELLERİNİN SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Begüm ÖZBEK

**İmmünoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

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

**İKİNCİ DANIŞMAN
Dr. Çağman TAN**

**ANKARA
2018**

ONAY SAYFASI

SIK GÖRÜLEN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK TANISI OLAN HASTALARDA HLA SINIF I VE HLA SINIF II ALLELLERİNİN SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Öğrenci: Begüm ÖZBEK

Danışman: Prof. Dr. İlhan TEZCAN

İkinci Danışman: Dr. Çağman TAN

Bu tez çalışması 06/07/2018 tarihinde jürimiz tarafından "İmmünoloji Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK

(imza)

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

ABD./Hematoloji Bölümü



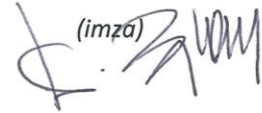
Tez Danışmanı:

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

(imza)

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

AD./Pediatrik İmmünoloji Bölümü



Üye:

Prof. Dr. Mualla ÇETİN

(imza)

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

ABD./Hematoloji Bölümü



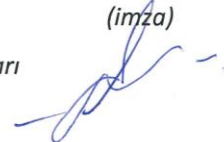
Üye:

Doç.Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ

(imza)

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

AD./Pediatrik İmmünoloji Bölümü

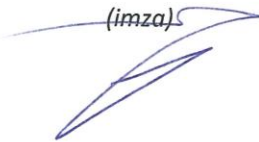


Üye:

Prof. Dr. Vedat BULUT

(imza)

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi İmmünoloji AD.



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

Prof. Dr. Diclehan Orhan

(imza)

07 Ağustos 2018

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 tezimin 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. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

02.10.2018



BEGÜM ÖZBEK

¹"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 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

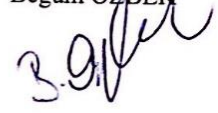
* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

Begüm ÖZBEK



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, yol gösterici niteliği ile bana her zaman ışık tutan, çalışkanlığını, disiplinini ve bilimsel dünya görüşünü örnek aldığım kıymetli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İlhan TEZCAN'a teşekkür ederim.

Desteğini her zaman hissettiğim, laboratuvar çalışmaları esnasında geldiğim ilk günden beri bilgi ve tecrübesiyle kendisinden çok şey öğrendiğim hakkını ödeyemeyeceğim ikinci danışmanım, hocam, ablam, Sayın Dr. Çağman TAN'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca katkı ve desteğini benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam, Sayın Doç. Dr. Deniz Çağdaş AYVAZ'a teşekkür ederim.

Sevgili çalışma arkadaşlarım ve dostlarım; yardımları ve destekleriyle her zaman yanımda olan İsmail YAZ'a, Özlem KARAPINAR'a ve Dr. Sevil Oskay HALAÇLI'ya bana sevgi ve hoşgörüsüyle yaklaştıkları için teşekkür ederim.

Tez süresince bitmek bilmeyen sorularıma büyük bir sabırla cevap veren, istatistiksel analizlerim için gece gündüz birlikte çalıştığımız, akademik bilgi birikimini sonuna kadar benimle paylaşan Sayın Araş. Gör. Can KOŞUKCU'ya teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, beni her daim motive eden ve özellikle tez yazımı aşamasında bütün nazımı ve kapisimi büyük bir sevgi ve sabırla çeken kankam, kardeşim Burak GÜNEŞ'e çok teşekkür ederim.

Son olarak; bu tez çalışmamı ithaf ettiğim bugünlere gelmemde beni her zaman destekleyen, hiçbir zaman esirgemedikleri maddi ve manevi destekleriyle bana güç veren, ideallerimin arkasında duran ve her daim gösterdikleri anlayışlarından ötürü annem Kadriye ÖZBEK'e ve babam Levent ÖZBEK'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (TYL-2018-17118).

ÖZET

Özbek, B. Sık Görülen Değişken İmmün Yetmezlik Tanısı Olan Hastalarda HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II Allellerinin Sıklığının Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İmmünoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2018. Sık görülen değişken immün yetmezlik (SGDIY/CVID), B hücre farklılaşması ve antikor yapımında bozukluk ile seyreden, aşılarla zayıf yanıt oluşması ve yinelenen enfeksiyonlar ile karakterize heterojen bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Bu hastalığın etiyolojik faktörleri tam olarak bilinmemekle beraber, toplumlar arasındaki prevalansın değişkenliği ve akraba evliliği olan ailelerde ortak fenotip-genotip korelasyonlarının görülmesi, hastalığa duyarlı belirli gen lokuslarına işaret etmektedir. Bugüne kadar CVID hastalarının ancak %10'unda monogenik genetik eksiklikler tanımlanabilmiştir. Dolayısıyla, bu hastalığın, genetik bir faktör olan HLA allelleri ile olan ilişkisi, hastalığın immünolojik ve genetik mekanizmalarının aydınlatılması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada, CVID hastalarında HLA Sınıf I ve Sınıf II allelleri çalışılarak hastalık ile ilişkili gen bölgeleri araştırılmış ve 300 sağlıklı kontrol ile karşılaştırma yapılarak hastalık yatkınlığına neden olabilecek alleller tespit edilmiştir. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Bölümü'nde CVID tanısı alan 65 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubu gastrointestinal tutulumu olan (31 hasta) ve olmayan (34 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çölyak hastalarında tanıya yardımcı ek bir genetik faktör olan DQ2 ve DQ8 haplotipleri gastrointestinal tutulum olan hastalarda değerlendirilmiştir. HLA Sınıf I (A,B ve C) ve Sınıf II (DRB1, DQB1 ve DQA1) allelleri, DNA tabanlı-SSO yöntemiyle Luminex cihazında çalışılmıştır. Bu çalışmada CVID ile ilişkili olabilecek 13 allel tanımlanmıştır. Bunların 4 tanesi daha önce literatürde bildirilmiştir. Ayrıca koruyucu allel olarak düşünülen 6 allel bildirilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, HLA Sınıf I grubundan B*16, B*27, B*35 ve C*04 allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur. Bunun yanı sıra sağlıklı kontrollerde C*12 allelinin hasta grubuna göre daha yaygın gözlenmesi, koruyucu allel varlığına işaret etmektedir. HLA Sınıf II grubundan DRB1*04 alleli literatür ile uyumlu olarak hasta grubunda yüksek bir sıklık gösterirken; DRB1*13 ve DRB1*15 allelleri kontrol grubunda yaygın gözlenerek koruyucu allel varlığını düşündürmektedir. DQB1*0101, DQB1*0254, DQB1*0305, DQB1*0501, DQB1*0502, DQA1*0106, DQA1*0302 ve DQA1*0501 allellerinin sıklıkları, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik göstermiştir ($p < 0,05$, %95 GA). Aynı zamanda DQB1*0604, DQA1*0102 ve DQA1*0505 allellerinin hasta grubuna göre sağlıklı kontrollerde daha sık görülmesi bu allellerin koruyuculuğunu düşündürmektedir. Gastrointestinal bulgulara sahip 31 hastada DQ2 ve DQ8 haplotipleri için anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Ancak bu 31 hastadan 4'ü çölyak hastalığı ile takip edilmektedir. Bu 4 hastanın 3'ünde DQ8 pozitif saptanmıştır. CVID tanılı 64 hastalık serimizde, 16 hastada otoimmün bulgular saptanmıştır. Bu hastalarda B*27, DRB1*13, DQB1*0254, DQB1*0302 ve DQA1*0201 allelleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bir sıklık göstermiştir. Literatürden farklı olarak elde edilen HLA allellerinin, popülasyonlar arasındaki gen havuzunda bulunan çeşitlilikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Elde edilen veriler, hastalığın tanısına yönelik genotiplendirme kriterlerini genişletmek ile beraber tanıya yönelik ipuçları vermektedir.

Anahtar Kelimeler: CVID, HLA Sınıf I ve Sınıf II, çölyak hastalığı, DQ2/DQ8

ABSTRACT

Özbek, B. Investigation of Frequency of HLA Class I and HLA Class II Alleles in Common Variable Immunodeficiency Patients Hacettepe University, Institute of Health Sciences, Immunology Program, Master's Thesis, Ankara, 2018. Common variable immunodeficiency (CVID) is a heterogeneous primary immunodeficiency disease characterized by poor response to vaccination and recurrent infections with B cell differentiation and antibody production defects. Although the etiological factors of this disease are not fully known, the common phenotype-genotype correlations in families with consanguineous marriages and variability of its prevalence among societies indicate specific gene loci susceptible to disease. Until now, monogenic genetic deficiencies have been identified in only 10% of CVID patients; therefore, the association of this disease with HLA alleles, a genetic factor, is important in terms of elucidating the immunological and genetic mechanisms of the disease. In this study; HLA class I and class II alleles were studied in CVID patients, disease-related gene regions were investigated and alleles that could cause disease susceptibility were determined by comparing with 300 healthy controls. Sixty-five patients who were diagnosed with CVID in Department of Immunology of Department of Pediatrics of Faculty of Medicine of Hacettepe University were included in the study. The patient group was divided into 2 groups: patients with gastrointestinal involvement(31 patients) and patients without gastrointestinal involvement(34 patients) and compared with the control group. DQ2 and DQ8 haplotypes, which are additional genetic factors to aid in the diagnosis of celiac disease, have been evaluated in patients with gastrointestinal involvement. HLA Class I (A, B and C) and Class II (DRB1, DQB1 and DQA1) alleles were studied in the Luminex device by DNA-based Sequence Specific Oligonucleotide method. In this study, 13 alleles that may be associated with CVID are defined. Four of these alleles have previously been reported in the literature. Six alleles thought to be protective alleles have also been reported. When compared with healthy controls, HLA B*16, HLA B*27, HLA B*35 and HLA C*04 alleles were significantly different at $p < 0.05$ significance level. In addition, the more common observation of HLA C*12 allele in healthy controls than the patient group indicates the presence of a protective allele. HLA DRB1*04 showed a high frequency in the patient group in accordance with the literature. HLA DRB1*13 and HLA DRB1*15 alleles are commonly observed in the control group, indicating the presence of protective alleles. The frequencies of DQB1*0101, DQB1*0254, DQB1*0305, DQB1*0501, DQB1*0502, DQA1*0106, DQA1*0302 ve DQA1*0501 alleles were significantly higher than the healthy control group($p < 0.05$, %95 GA). In addition, the more frequent occurrence of DQB1 * 0604, DQA1 * 0102 and DQA1 * 0505 alleles in healthy controls compared to the patient group indicates the protection of these alleles. No significant results were obtained for DQ2 and DQ8 haplotypes in 31 patients with gastrointestinal findings. However, 4 of these 31 patients are celiac patients. DQ8 was positive in 3 of these 4 patients. In 64 patients with CVID, 16 patients had autoimmune findings. In these patients, B * 27, DRB1 * 13, DQB1 * 0254, DQB1 * 0302 and DQA1 * 0201 alleles showed a higher frequency than healthy controls. It is thought that the HLA alleles, which are different from the literature, originate from the diversity in the gene pool between the populations. The obtained data provide diagnostic clues as well as expanding the genotyping criteria for diagnosis of the disease.

Keywords: CVID, HLA Class I ve Class II, celiac disease, DQ2/DQ8

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLANMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER	3
2.2. SIK GÖRÜLEN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK	6
2.2.1. SGDİY SINIFLANDIRMASI	7
2.2.2. SGDİY HASTALARINDA KLİNİK	8
2.2.3. SGDİY GENETİK	13
2.2.4. SGDİY TANI VE TEDAVİ	21
2.3. MAJOR DOKU UYGUNLUK KOMPLEKSİ (MHC)	22
2.4. İNSAN LÖKOSİT ANTİJENİ (HLA)	23
2.4.1. SINIFLANDIRMA	23
2.4.2. ANTİJEN İŞLENMESİ VE SUNUMU	26
2.4.3. HLA NOMENKLATÜRÜ	32
2.4.4. MHC HASTALIK İLİŞKİSİ	33
3. BİREYLER VE YÖNTEMLER	37
3.1. BİREYLER	37
3.2. YÖNTEM	37
3.2.1. DNA İZOLASYONU	37
3.2.2. HLA SINIF I VE SINIF II TİPLENDİRMESİ	38

3.2.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	40
4. BULGULAR	41
4.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME	41
4.2. HLA SINIF I VE SINIF II ALLEL SIKLIKLARI	44
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	74
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER	
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri	
9. ÖZGEÇMİŞ	



SİMGELER ve KISALTMALAR

ASH	Antijen sunan hücre
ATP	Adenozin trifosfat
BLH	Benign lenfoid hiperplazi
CLIP	Class II associated invariant chain peptide
CMV	Cytomegalovirus
CVID	Comman variable immunodeficiency
DH	Dendritik hücre
EBV	Epstein-Barr Virüs
ER	Endoplazmik retikulum
GA	Güven aralığı
GİS	Gastrointestinal sistem
GLILD	Granülomatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı
GOF	Gain-of-function
H.Pylori	Helikobakter Piloni
HF	Haplotip frekansı
HHV-8	Human Herpesvirus-8
HKHT	Hemopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
HLA	Human Leucocyte Antigen (insan lökosit antijeni)
HSV-1	Herpes simplex virüs-1
Ig	İmmunoglobulin
Ii	İnvaryant zincir
IMD47	Immunodeficiency and hepatopathy with or without neurologic features
IUIS	International Union of Immunological Societies
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
İTP	İmmün trombositopenik purpura
kb	kilobaz
LD	Linkage disequilibrium (bağlantı dengesizliği)
LIP	Lenfoid interstisyel pnömoni
LOF	Loss-of-function
MFI	Mean fluorescence intensity
MHC	Majör doku uygunluk kompleksi
NHL	Non hodgkin lenfoma
NK	Natural killer
NLH	Nodüler lenfoid hiperplazi
OD	Otozomal dominant
Oİ	Otoimmünite
OR	Otozomal resesif
PİY	Primer immün yetmezlik
PLC	Peptid yükleme kompleksi
pMHC	peptid MHC
SCID	Ağır kombine immün yetmezlik
SD	Standart deviasyon

SGDİY	Sık Görülen Değişken İmmün Yetmezlik
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SSO	Sekans spesifik oligonükleotid
SYE	Solunum yolu enfeksiyonu
T1D	Tip-1 Diyabet
THR	T Hücre Reseptörü
TNF α	Tümör nekrozis faktör-alfa
VZV	Varicella-Zoster Virus
α	Alfa
β	Beta



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa No
2.1. Türkiye’deki Primer İmmün Yetmezlik Hastalarının Dağılımı.	4
2.2. Hacettepe Üniversitesi başlıca primer immün yetmezlik grupları.	5
2.3. CVID’de etkilenen organ sistemleri.	8
2.4. CVID’de çeşitli enfeksiyonların insidansları.	9
2.5. Yaygın vakalara göre CVID popülasyonu içinde yer alan hastalık geninin tahmini yüzdesi	13
2.6. MHC gen bölgesi.	23
2.7. HLA Sınıf I yapısı.	24
2.8. MHC Sınıf II yapısı.	26
2.9. MHC Sınıf I antijen sunumu ve işlenmesi.	30
2.10. A.İnvaryant zincir (li) yapısı. B. li-MHC Sınıf II kompleks formasyonu.	30
2.11. MHC Sınıf II antijen sunumu ve işlenmesi.	31
2.12. HLA isimlendirmesi.	32
4.1. HLA-A allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	45
4.2. HLA-B allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	47
4.3. HLA-C allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	49
4.4. HLA-DRB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	51
4.5. HLA-DQB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	55
4.6. HLA-DQA1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	56
4.7. Otoimmün bulguları olan hasta grubu ve kontrollerde HLA-A allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	58

4.8.	Otoimmün bulguları olan hasta grubu ve kontrollerde HLA-B allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	60
4.9.	Otoimmün bulguları olan hasta grubu ve kontrollerde HLA-DRB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	62
4.10.	Otoimmün bulguları olan hasta grubu ve kontrollerde HLA-DQB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	66
4.11.	Otoimmün bulguları olan hasta grubu ve kontrollerde HLA-DQA1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	67

TABLOLAR

Tablo	Sayfa No
2.1. CVID etkeni genler.	14
2.2. Mart 2018 HLA Sınıf I allel sayıları	33
2.3. Mart 2018 HLA Sınıf II allel sayıları	33
2.4. HLA allellerinin hastalıklarla ilişkisi	36
4.1. GİS tutulumu olan hastaların klinik bulguları.	41
4.2. CVID hastalarının otoimmün bulguları	43
4.3. HLA-A allellerinin sayıca dağılımı	44
4.4. HLA-B allellerinin sayıca dağılımı	46
4.5. HLA-C allellerinin dağılımı	48
4.6. HLA-DRB1 allellerinin dağılımı	50
4.7. HLA-DQB1 allellerinin dağılımı	52
4.8. HLA-DQA1 allellerinin dağılımı	54
4.9. HLA-A allellerinin dağılımı	57
4.10. HLA-B allellerinin dağılımı	59
4.11. HLA-C allellerinin dağılımı	61
4.12. HLA-DRB1 allellerinin dağılımı	62
4.13. HLA-DQB1 allellerinin dağılımı	63
4.14. HLA-DQA1 allellerinin dağılımı	65
4.15. GİS tutulumu olan ve olmayan hasta gruplarının ve sağlıklı kontrollerin DQ2 ve DQ8 haplotip sıklıkları	67

1. GİRİŞ

Primer antikor eksikleri içerisinde yer alan Sık Görülen Değişken İmmün Yetmezlik (SGDİY, CVID), erişkinlerde ve çocuklarda en sık rastlanılan semptomatik primer immün yetmezliktir (PİY) (1). CVID, B hücre farklılaşması ve antikor yapımında bozukluk ile seyreden, aşılara zayıf yanıt oluşması ve yinelenen enfeksiyonlar ile karakterize heterojen bir PİY hastalığıdır. Bu hastalık grubunun etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber toplumlar arasındaki prevalansın değişkenliği ve akraba evliliği olan ailelerde benzer eksikliklerin görülmesi, hastalığa duyarlı belirli gen lokuslarının varlığını düşündürmektedir.

İnsan lökosit antijen (HLA) kompleksi olarak bilinen çok sayıda genin yer aldığı 4000 kilobaz (kb) büyüklüğündeki majör doku uyumu kompleksi (MHC), kendinden olmayan (*non-self*) moleküllerin tanınması için hücre yüzeyinde eksprese edilen spesifik bir yapı grubunu oluşturur (2). HLA moleküllerinin temel işlevi, hücre yüzeyindeki patojenlerden işlenerek elde edilen antijenik yapıları (epitopları) T lenfositlerine sunmaktır. Bu moleküller aynı zamanda timusta T lenfosit reseptör repertuarının belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar. Dolayısıyla bireylerde oluşacak immünolojik repertuarın belirlenmesine katkı sağlamaktadırlar. Antijenik sunumu gerçekleştiren MHC molekülleri, Sınıf I (HLA-A,-B,-C) ve Sınıf II (HLA-DR,-DQ,-DP) molekülleri olmak üzere 2 gruba ayrılırlar (3). Bireylerde bulunan spesifik HLA allel gruplarının belirlenmesi, organ ve kök hücre transplantasyonunda ve hastalık asosiasyon çalışmalarında önemli yere sahiptir.

Bugüne kadar CVID hastalarının ancak %10'nunda monogenik genetik eksiklikler tanımlanabilmiştir (4). Dolayısıyla bu hastalığın, genetik bir faktör olan HLA allelleri ile olan ilişkisi, genetik ve immünolojik mekanizmaların aydınlatılması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada, CVID'li hastalarda, hastalığın patogenezinde önemli olabilecek HLA Sınıf I ve Sınıf II allellerinin sıklığı ve hastalıklarla ilişkisi araştırılacaktır. Böylece sağlıklı kontrollerle karşılaştırma yapılarak hastalığa yatkınlığa neden olduğu düşünülen alleller tespit edilecektir. Karmaşık bir hastalık olan CVID ile HLA allellerinin ilişkisi belirlenerek, hastalığın mekanizması ve tanısı açısından veriler elde edilecektir. Bu verilerin hastalığın tanısı

komplasyonlarla ilifkisi ve tedavi olanaklarının geliřtirilmesi açısından konuya katkı saėlayabileceėi dūřūnūlmektedir.

Ayrıca gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu olan CVID hastalarında HLA-DQB1 ve DQA1 allellerinin araştırılması sık görülen  lyak hastalığı ve bağırsak tutulumu açısından yol gösterici olabilecektir. Çölyak tanısı almış hastalarda, DQ2 (DQA1*05/DQB1*02) ve DQ8 (DQA1*03/DQB1*0302) allellerinin varlığının tespiti tanıda yararlı olmaktadır (5). CVID de  lyak hastalığı da eşlik edebileceğinden HLA-DQ allellerinin bilinmesi, hasta izlemi ve hastalığın erken tanı ve etkin tedavisinin planlanması için önem taşımaktadır.

Bu alışma ile CVID ve HLA allellerinin ilifkilerinin araştırılmasıyla, hastalığın klinik prezantasyonlarına ve rasyonel tedavi yöntemlerine katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer İmmün Yetmezlikler

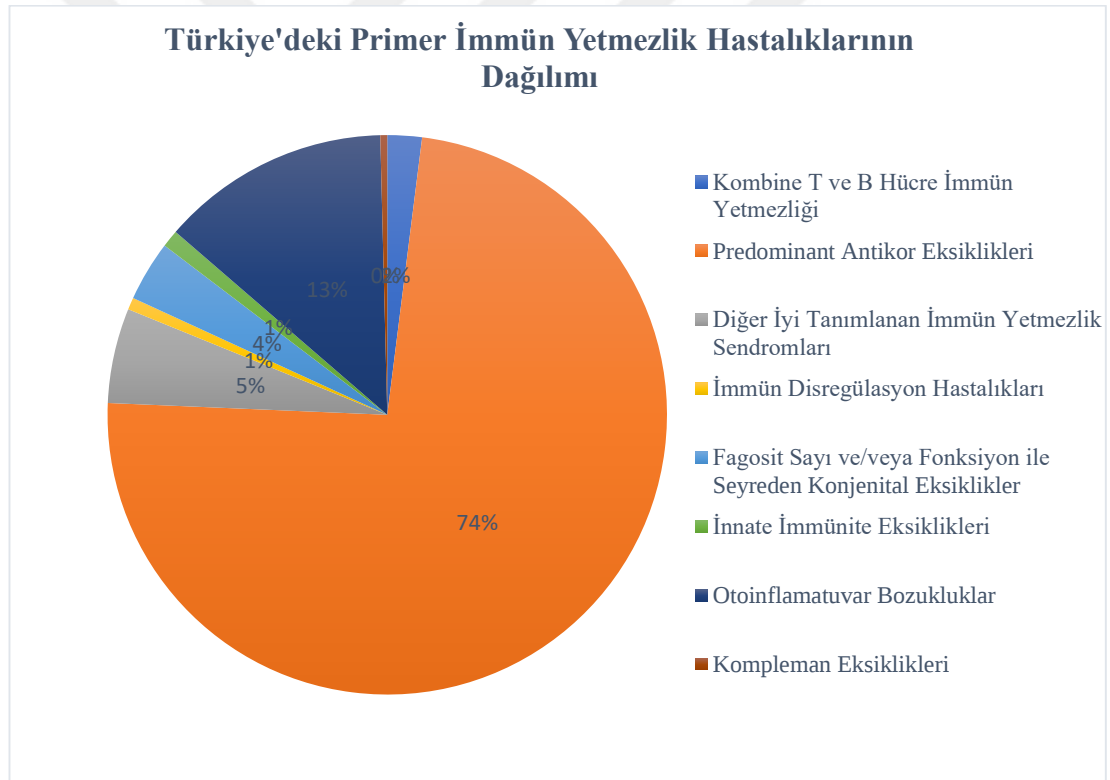
Yunanca kökenli ‘immünitas’ kelimesi, vergi vermekten muaf, bağışık anlamına gelmektedir (6). İmmünite terimi günümüzde bir enfeksiyon etkenine karşı dirençli olma durumu olarak tanımlanabilir. İmmünoloji, 1796 yılında Edward Jenner’ın inek çiçek virüsünden elde ettiği çiçek aşının keşfi ile başlar (7) . II. Dünya Savaşı öncesine kadar immünolojide pek çok yeni buluş yapılmıştır. Ancak bu dönemden önce, enfeksiyonlar, maligniteler, malnütrisyon, dehidrasyon gibi çeşitli nedenlerle, çok sayıda morbidite ve mortalite gözlenmiş olmasına rağmen hastalara bilgi ve teknoloji eksikliği nedeniyle teşhis konulmakta güçlük çekilmiştir. İlerleyen dönemlerde mikroorganizaların başarılı bir şekilde tanımlanması ve patojenitelerinin anlaşılması, laboratuvar olanaklarının gelişmesi ve teknolojinin hızla ilerlemesi sonucunda 19. yy’ın sonları 20. yy.’ın başlarında adaptif ve doğal bağışıklık kavramları ortaya atıldı. Günümüzde, gen dizileme alanındaki önemli gelişmelerle hastalıkların genetik lokalizasyonları aydınlatılarak daha ayrıntılı tanı olanağı söz konusu olmuştur. 1990 yılında başlayan ve 2003 yılında tamamlanan İnsan Genom Projesi ile insan genomunun tüm genleri sıralanarak bir gen haritası çıkarılmıştır. Çok uluslu yönetilen bu proje ile birçok kalıtsal hastalığın teşhis ve tedavisine katkı sağlanmıştır.

1952 yılında Ogden Bruton tarafından X’e bağlı agamaglobulinemi ilk tanımlanan primer immün yetmezlik hastalığıdır (8). PİY, tekrarlayan şiddetli enfeksiyonlar ve otoimmün hastalık ve malignite insidansında artış ile seyreden, adaptif ve innate immün sistemi etkileyen heterojen bir hastalık grubudur. Bugüne kadar, PİY ile ilişkili 320 gen defektini içeren 330 farklı bozukluk tanımlanmıştır (9).

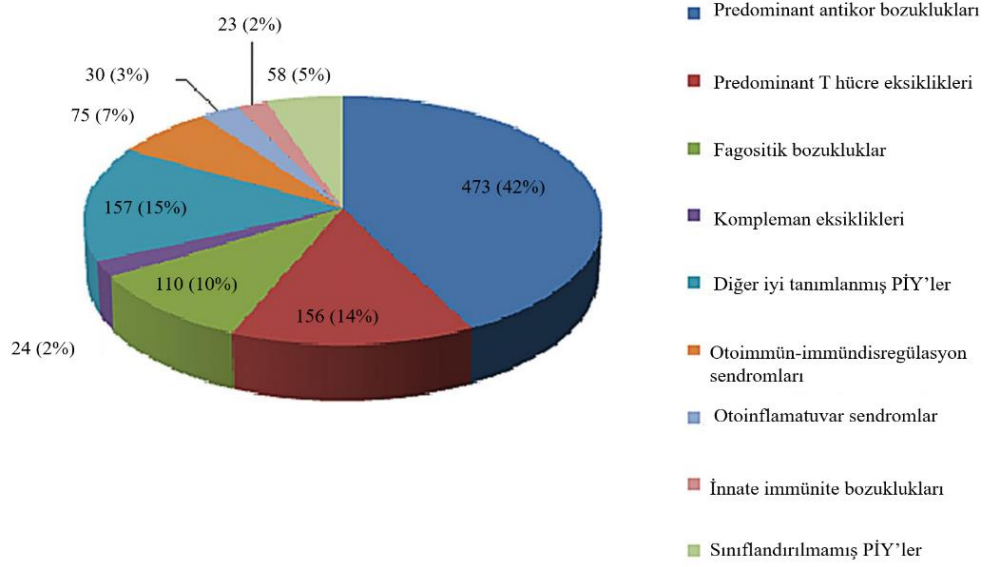
Uzun süre nadir hastalıklar olarak kabul edilen PİY’lerin, teknolojik gelişmeler sayesinde hızla aydınlatılarak, genel olarak düşünülenin aksine daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Özellikle akraba evliliği bulunan ve hızlı nüfus artışının olduğu ülkemizde diğer toplumlara göre daha sık gözlenmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada, PİY hastalıklarının genel popülasyonda tahmini kümülatif prevalans oranını 126,8/100.000 olarak göstermiştir (10). Yapılan başka bir çalışmada ise PİY’lerin önemli bir bölümünü

oluşturan ağır kombine immün yetmezliklerin (SCID) 58.000 canlı doğumda 1 oranında bir insidansa sahip olduğu saptanmıştır (11). Orta Doğu / Kuzey Afrika bölgesi gibi yüksek akraba nüfusun bulunduğu ülkelerdeki veriler, PİY'lerin nadir olmadığını göstermiştir. Akraba evlilikleri, bu bölgelerde % 20 ile % 50 arasında değişen bir sıklığa sahiptir (12). Aynı zamanda bu durum batı toplumlarından farklı olarak akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkelerde otozomal resesif (OR) kalıtımı açıklamaktadır. 2004-2010 yılları arasında Türkiyede yapılan bir çalışmada PİY prevalansının 30.5/100.000 olduğu gösterilmiştir (13). Bu çalışmada ayrıca Türkiye’de PİY’lerin oransal dağılımı gösterilmiştir. Bu araştırmaya göre primer antikör eksikleri en yüksek yüzdeye sahiptir (%74) (Şekil 2.1). Hacettepe Üniversitesinden yapılan başka bir çalışmada 1,116 PİY hastasının başlıca immün yetmezlik grup yüzdeleri gösterilmiştir (Şekil 2.2) (14).



Şekil 2.1. Türkiye’deki Primer İmmün Yetmezlik Hastalarının Dağılımı (13).



Şekil 2.2. Hacettepe Üniversitesi başlıca primer immün yetmezlik grupları (14).

Uluslararası İmmünoloji Topluluklar Birliği'nin (IUIS-*International Union of Immunological Societies*) PİY uzmanlarından oluşan komitesinin 2017 yılında yayınladığı son sınıflandırmaya göre PİY'ler, 9 gruba ayrılmaktadır (9). Bu sınıflandırma, her biri belirli bir patogenezi paylaşan PİY'leri içermektedir. Bu gruplar şu şekilde sıralanmaktadır;

1. Hücresel ve humoral bağışıklığı etkileyen immün yetmezlikler
2. İlişkili veya sendromik özelliklere sahip Kombine İmmün Yetmezlikler
3. Primer antikor eksiklikleri
4. İmmün disregülasyon hastalıkları
5. Fagosit sayı ve/veya fonksiyonu ile seyreden konjenital eksiklikler
6. İntrinsik ve innate immünite defektleri
7. Otoinflamatuvar Bozukluklar
8. Kompleman Eksiklikleri
9. Fenokopik primer immün yetmezlikler

2.2. Sık Görülen Değişken İmmün Yetmezlik

1971 yılında Dünya Sağlık Örgütü komitesi tarafından tanımlanan Sık görülen değişken immün yetmezlik (SGDİY/CVID), primer antikor eksiklikleri grubu içinde yer alan erişkinlerde ve çocuklarda en sık rastlanılan semptomatik PİY'dir. CVID, B hücre farklılaşması ve antikor yapımında bozukluk ile seyreden, aşılarla zayıf yanıt oluşması ve yinelenen enfeksiyonlar ile karakterize heterojen bir PİY'dir.

ESID kriterlerine göre CVID IgG'nin ve IgA'nın önemli derecede düşük olmasına eşlik eden normal veya düşük IgM düzeyleri saptanan (yaşa göre normal düzeyin <2SD'i olan) yaşı 4 yılın üzerinde olan (şikayetler daha erken başlayabilir) hastalar için kriterler aşağıda belirtildiği gibidir;

1. *Switch memory* B hücrelerinin düşük olması (yaşa göre normal değerlerin <%70 olması).
2. Aşılarla yetersiz cevap ve/veya izohemaglutininlerin olmaması.
3. Sekonder hipogammaglobulinemi nedenlerinin hariç tutulmasıdır.

Genel popülasyonda CVID Hastalığının prevalansının 1:10,000 ile 1:200,000 arasında olduğu ve ortalama 1:30,000 prevalansı olduğu tahmin edilmektedir (15,16). Bu oran, Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1:25,000 iken Asya ve Afrika popülasyonlarında daha nadirdir (17,18). Toplumlar arası prevalans değerleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Genel olarak hastalık görülme oranı kadın/erkek için eşittir. Başlangıç yaşı, çocuklukta ve yaşamın ikinci ve üçüncü on yıllarında en yüksek insidans ile değişkendir. Birçok primer immün yetmezlikten farklı olarak, CVID tanısı alan hastaların yaş aralığı çok geniş bir yelpaze göstermektedir.

2.2.1. SGDİY Sınıflandırması

Sık görülen değişken immün yetmezlik, çeşitli klinik ve immünolojik özelliklere sahip heterojen bir primer antikor eksiklik hastalığı olarak kabul edildiğinden, bu hastalar için uygun bir sınıflandırma gereklidir. Bu nedenle B hücre popülasyonlarına dayanarak CVID için çeşitli sınıflandırma şemaları önerilmiştir (19). Bunun yanı sıra T hücre kompartmanındaki değişikliklerin analizleride CVID sınıflandırması için yardımcı bir ek faktördür (20).

2002 yılında, Warnatz (21) ve arkadaşları CVID için Freiburg sınıflamasını önermişlerdir. Bu sınıflandırmaya göre CVID hastaları, *switch memory* B hücre popülasyonuna göre iki ana gruba (grup I ve II) ve CD21low B hücre sayılarına göre iki alt gruba gruba (Ia ve Ib) ayrılırlar.

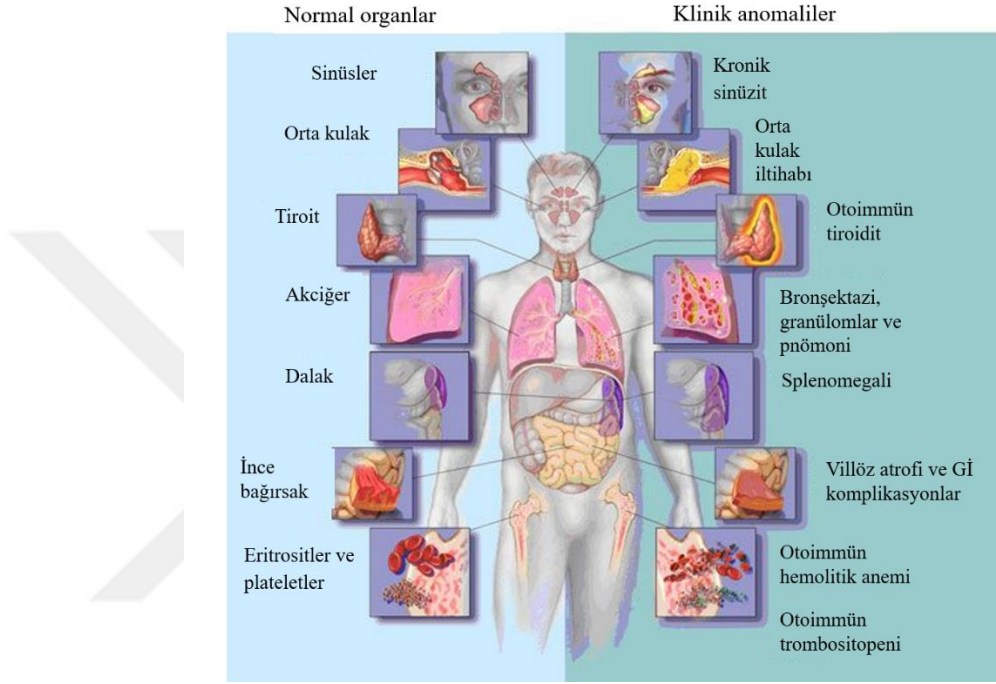
Paris sınıflandırmasında ise hafıza B hücresi popülasyonlarına dayanarak CVID hastaları üç gruba (MB0, MB1 ve MB2) kategorize edilmiştir (22). Normal hafıza B hücrelerine sahip hastalar MB2 grubu olarak adlandırılmıştır. Defektif *switch memory* B hücrelerine (IgD-CD27 +) sahip olup, normal *nonswitched memory* B hücrelerine (IgD + CD27 +) sahip olan grup MB1; neredeyse hiç bellek B hücrelerine sahip olmayan grup ise MB0 grubu olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre, MB0 ve MB1 grupları olarak kategorize edilen hastalarda MB2 grubunda görülenden daha fazla otoimmün komplikasyonlar gelişmektedir. MB0 grubundaki hastalar artmış granümatöz hastalık ve splenomegali göstermiştir.

Wehr (23) ve ark. EUROclass olarak adlandırdıkları, Freiburg ve Paris sınıflandırmalarını birleştiren kapsamlı bir sınıflandırma oluşturmuşlardır. EUROclass'a göre, *switch memory* ve CD21low B hücrelerinin yanı sıra, hastalar transisyonel B hücre popülasyonlarına göre gruplara ayrılmışlardır.

Son zamanlarda, Driessen (24) ve ark. B hücre alt grup anormalliklerine dayalı farklı bir sınıflandırma önermişlerdir (Rotterdam sınıflandırması). Bu sınıflandırmaya göre hastalar, B hücresi olgunlaşma sırasındaki areste dayanan beş farklı gruba ayrılmıştır.

2.2.2. SGDİY Hastalarında Klinik

Sık görülen değişken immün yetmezlikler, heterojen ve değişken bir klinik tablo ortaya koymaktadır (Şekil.2.3). Klinik bulgular; enfeksiyonlar, pulmoner komplikasyonlar, granümatöz veya poliklonal lenfositik infiltratif hastalıklar, otoimmünite, malignite ve gastrointestinal hastalıklar olarak belirtilmektedir.



Şekil 2.3. CVID'de etkilenen organ sistemleri (25).

A.Enfeksiyonlar

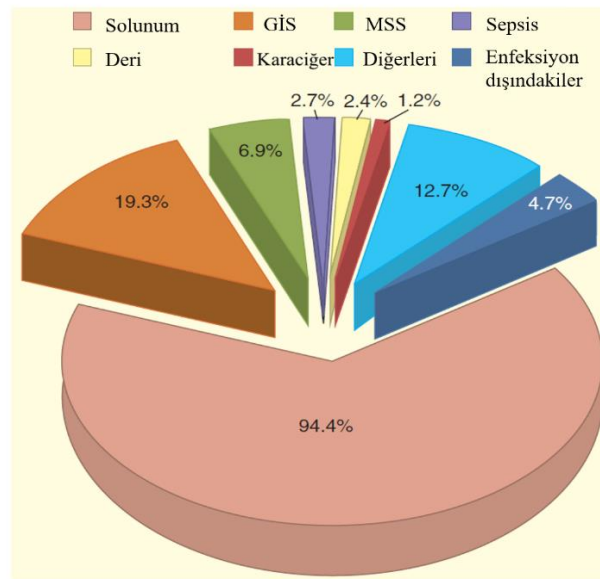
Hemen tüm CVID hastalarında kronik veya tekrarlayan enfeksiyonlar, özellikle sinüzit, otit, bronşit ve pnömoni gibi çok çeşitli prezentasyonlarla karşımıza çıkmaktadır (Şekil.2.4). Enkapsüle bakterilere duyarlılığı artıran antijene özgü IgG üretimindeki eksiklikler, CVID'deki tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonlardan sorumludurlar. *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi enkapsüle bakteriler veya atipik *Mycoplasma spp.* bakterileri, hem üst hem de alt solunum yollarının tekrarlayan enfeksiyonları için başlıca patojenlerdir (17). Solunum yolunun tekrarlayan enfeksiyonları, akciğer dokusunda geri dönüşümsüz hasarlar meydana getirebilir. Bu durum, bronşektazi, fibrozis, amfizem ve son olarak da solunum

yetmezliği ile sonuçlanır. Kronik akciğer hastalıkları, CVID hastalarının klinik seyrini kötüleştirir ve akciğer transplantasyonlarını gerekli hale getirebilir.

CVID tanısı olan 248 hastalık bir çalışmada, hastaların çoğu tekrarlayan bronşit, sinüzit, orta kulak iltihabı ve pnömoni geliştirirken, birkaç hastada viral hepatit, şiddetli *Herpes zoster* enfeksiyonu ve *Giardia* enteriti gelişmiştir (26). Enfeksiyöz prezentasyon sıklığı pediatrik CVID popülasyonlarında farklılık gösterebilir. Pediatrik hasta grubunda sinüzit, otitis media ve pnömoni en yaygın klinik prezentasyondur.

Pneumocystis jirovecii pnömonisi, *Mycobacterium tuberculosis* veya atipik mikobakteriler ile seyreden fırsatçı enfeksiyonlar nadir görülür (27). Bu patojenler, genellikle kombine B ve T hücre yetmezliği olan hastalar, immünsüpresif tedavi altındaki hastalar veya HIV enfeksiyonu olan CVID hastalarında gözlenmektedir.

Sık görülen değişken immün yetmezlik hastalarında, viral enfeksiyonlar sık görülmektedir. Tekrarlayan *Herpes Simpleks Virüs-1 (HSV-1)* veya *Varicella Zoster Virüs (VZV)* enfeksiyonları oluşabilir. *Human herpesvirüs 8 (HHV-8)* ve granülomatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur (28). *Herpes simplex*, şiddetli ve tekrarlayan enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Cytomegalovirus (CMV)*, CVID hastasının birçok inflamatuvar komplikasyonunda rol oynayabilir (29).



Şekil 2.4. CVID'de çeşitli enfeksiyonların insidansları (17).

B.Pulmoner Komplikasyonlar

Tekrarlayan pnömoni de dahil olmak üzere kronik akciğer komplikasyonları, CVID hastalarında morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir (25). CVID hastaları arasında piyojenik bakterilerle tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar, buzlu-cam (ground-glass) görünümü, parankimal opasifikasyon, retiküler fibroz, bronş duvarı kalınlaşması, atelektazi ve bronşektazi gibi kalıcı pulmoner hastalıklarla sonuçlanabilir (30). Bu komplikasyonlar yaşamın her döneminde gelişebilir. Tekrarlayan pnömoniden sonra hastaların yaklaşık üçte birinde görülen en sık bulgu bronşektazidir. CVID hastalarının % 50 kadarı, kronik bronşit ve astım gibi obstrüktif akciğer fenotipi ile hastaneye başvurmaktadır.

C.Granümatöz veya Poliklonal Lenfositik İnfiltratif Hastalıklar

CVID hastalarının yaklaşık % 10-25'i çeşitli lenfoproliferatif ve granümatöz hastalıklar ile karşılaşır (29). Granümatöz lezyonlar, CVID progresyonunda herhangi bir organı etkileyebilir, ancak en yaygın tutulum akciğerleri etkileyen interstisyel akciğer hastalığıdır (granümatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLILD)). Pulmoner granümatöz hastalığı olan tüm CVID hastalarında nefes darlığı ve kronik öksürük mevcuttur. Lenfoid interstisyel pnömonit (LIP), pulmoner sistemin lenfoproliferatif hastalıklarından biridir ve diğer bağ dokusu bozuklukları ile ilişkilidir. LIP ve GLILD komplikasyonları ağır seyreder ve patogeneze hakkında pek çok yanıtlanmamış soru vardır. CVID'deki lenfoproliferatif ve granümatöz hastalıklar, switch memory B hücrelerinin ve CD4 + doğal T hücrelerinin düşüklüğü ile ilişkili görünmektedir. CVID hastalarının bu alt grubunda da splenomegali ve maligniteler daha sıktır. CD8 + hücrelerinin proliferasyonu ve CD4 + hücrelerinin azalmasının, dokulardaki granülom oluşumu ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (31). CVID hastalarında genetik yatkınlık granümatöz hastalıkların gelişiminde rol oynayabilir.

D.Otoimmünite

Otoimmünite, CVID hastalarının yaklaşık % 25-30'unda görülmektedir (32,33). Bazı hastalarda otoimmün fenotip, bakteriyel enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılıktan önce olabilir ve CVID tanısına yol açan ilk belirti olarak gözlenebilmektedir. Bu nedenle CVID, erişkin başlangıçlı otoimmün trombositopenik purpura ve otoimmün hemolitik aneminin ayırıcı tanısında dikkate alınmalıdır. Otoimmüniteye neden olarak, B hücresi gelişimindeki hatalar ve spesifik otoreaktivite kontrol noktalarına bağlı immün düzensizlik gösterilebilir. Bu düzensizlik, çeşitli öz-antijenik hedeflere karşı çoklu otoantikörlerin üretilmesiyle sonuçlanır. Otoimmün trombositopenik purpura ve otoimmün hemolitik anemi, CVID hastalarının % 5-8'inde ortaya çıkan en yaygın otoimmün bulgulardandır (34,35). Otoimmün nötropeni bu hastalarda nadir görülmektedir. CVID'li hastaların üçte birinde splenomegali vardır (25). Diğer otoimmün bozukluklar arasında anti-IgA antikörleri, pernisiyöz anemi, juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sedef hastalığı, otoimmün tiroidit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, vaskülit, vitiligo, insüline bağımlı diyabet bulunur.

E.Malignite

CVID hastaları, malignite riski açısından (özellikle hematolojik veya solid tümörler) genel popülasyona göre artış gösterir. Hastaların % 6 - 9' unda malignite gelişimi görülebilir (36). Literatüre bakıldığında, lenfomaların, CVID'de en sık görülen malignite olduğunu görülmüştür. Lenfoma grubu içerisinde ise, B hücre kaynaklı olma olasılığı daha yüksek olan non-Hodgkin lenfomadır (NHL) gösterilebilir. Lenfoid maligniteler genç hastalarda daha yaygındır. Buna karşılık, gastrointestinal malignitelere daha duyarlıdır. Poliklonal lenfositik infiltrasyon, artmış lenfoid malignite riski ile ilişkili bir klinik belirleyicidir. CVID hastalarında, özellikle lenfoma ve mide kanseri olmak üzere malignite taraması göz önünde bulundurularak, klinik ve neoplazi aile öyküleri doğru bir şekilde alınmalıdır. Gastrik kanser riski, özellikle gastrik adenokarsinom, *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) enfeksiyonları ve kromozomal radyosensitivite ile ilişkili olabilir (29). CVID hastalarında görülen viral CMV ve HHV-8 enfeksiyonları, bu hastalarda NHL gelişmesine yakınlıkla seyredebilir.

F.Gastrointestinal Hastalıklar

CVID’li hastaların en sık etkilenen ikinci organ sistemi, gastrointestinal sistemdir. GI manifestasyonlarının insidansı yüksektir (%20-60) ve CVID'deki GI bozukluklarının çoğunun T hücre aracılı defektlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (37). Hastaların %50'sinde malabsorbsiyon ile kronik diyare vardır. CVID hastalarında sık görülen ishal bulgusu, hastaların % 20'sinde periyodik olarak seyreder ve bu hastaların %10'unda daha ciddi enteropati görülür. Kronik ishali olan CVID hastalarının % 24.5'inin intestinal villöz atrofi olduğu bildirilmiştir (38).

Giardia lamblia, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.*, *Cryptosporidium parvum*, *CMV*, *Clostridium difficile*, *H. Pylori* gibi çeşitli patojenler CVID hastalarında gastrointestinal enfeksiyonlara neden olabilir. Tekrarlayan ishal ve malabsorpsiyona neden olabilen *Giardia lamblia* enfeksiyonları ve *Campylobacter jejuni* patojenleri bu hastalarda sıklıkla görülür. Özellikle serum IgA seviyeleri saptanamayan hastalarda intestinal lezyonlara yol açan Giardiyazis en yaygın gastrointestinal enfeksiyondur.

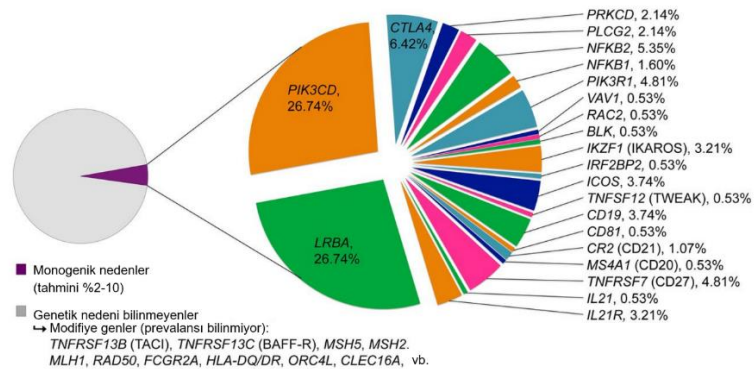
Bununla birlikte, hastaların önemli bir yüzdesinde, intestinal lezyonlar, enfeksiyöz / paraziter ajanlardan kaynaklanmamaktadır. Hastalarda, Crohn hastalığı benzeri lezyonlar ve lenfoid nodüler hiperplazinin yanı sıra villöz atrofi, kript hipertrofisi ve T-lenfosit infiltrasyonu ile karakterize duodenal mukoza atrofi durumu tanımlanmıştır (39). Bu bulgular, tedavi edilmemiş glutene duyarlı çölyak hastalığında, değişken bir villöz atrofi göstermektedir. Bu hastalar gliadin, endomisyum ve doku transglutaminaz antikorları gibi serum antikorları ile seyreden çölyak hastalığına benzer değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle duodenal mukozada değişimleri olan CVID hastalarında, çölyak hastalığı için tanı zorlukla konulmaktadır. Düz mukozanın gluten içermeyen bir diyetle verdiği histolojik yanıt, bu nedenle CVID hastalarında çölyak hastalığına sahip olup olmadıklarını belirlemek için önemli bir ölçüttür. Ancak histolojik yanıtın uzun bir süre sonra (en az 12-15 ay) değerlendirilmesi ve histolojik bir iyileşme olmaması durumunda çölyak hastalığı tanısı konulamaması bu tanı yöntemine kısıtlama getirmektedir. Çölyak hastalığının, HLA DQ2 ve DQ8 allelleri ile anlamlı bir ilişkisinin olması tanıya yardımcı bir kriter olarak değerlendirilmektedir (40).

H. pylori, CVID'de önemli bir patojendir ve aklorhidri, gastrik adenokarsinom ve gastrik lenfoma ile ilişkili kronik aktif gastrite neden olabilir. Crohn benzeri inflamatuvar bağırsak hastalığı da CVID’de sık görülür. CVID’li çocuklarda, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve gastrointestinal semptomların birlikteliği gelişim geriliğine yol açabilir. İnce barsakta nodüler lenfoid hiperplazi (NLH) de sıklıkla görülmektedir. Bu hastalarda ayrıca NLH ortamında ortaya çıkan gastrik adenokarsinom ve ince bağırsak lenfoma riski bulunmaktadır.

2.2.3. SGDİY Genetik

Sık görülen değişken immün yetmezlik heterojen bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. CVID vakalarının çoğu sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. İlk CVID hastalık genleri, tek gen nakavt farelere dayanan bir aday gen yaklaşımı kullanılarak keşfedilmiştir. Son yıllarda, yeni nesil dizileme teknolojileri, hem otozomal resesif (OR) hem de dominant CVID hastalık genlerinin keşfini hızlandırmıştır. Batı toplumlarında hastaların yaklaşık % 5-25’inde aile öyküsü vardır ve bunların çoğu otozomal dominant bir kalıtım göstermektedir (36). Akraba evliliğinin yüksek sıklık gösterdiği ülkemizde otozomal resesif kalıtım daha yaygın görülmektedir.

Bu hastalık grubunun monojenik formları olduğu gibi, çoğu durumda poligenik kalıtım görülmektedir. Hastaların ancak %10’nunda monogenik eksiklikler tanımlanabilmiştir (4). Tablo 2.1. ve Şekil 2.5.’de CVID hastalığına neden olan monogenik eksiklik genleri gösterilmektedir.



Şekil 2.5. Yaygın vakalara göre CVID popülasyonu içinde yer alan hastalık etmeni genlerin tahmini yüzdesi (4).

Tablo 2.1. CVID etkeni genler.

Gen	Protein Etkisi	Kalıtım	Başlangıç Yaşı	Fonksiyonu	Klinik Bulgular	Ref
ICOS	LOF	OR	Yenidoğan Erişkin	CD28 / CTLA-4 ailesine ait bir T hücre reseptörüdür. Germinal merkez oluşumu, terminal B hücre farklılaşması, efektör T hücre yanıtları ve immün tolerans için gereklidir.	Tekrarlayan SYE ve GİS enfeksiyonları, Oİ, bakteriyel cilt enfeksiyonları, lokalize herpes simpleks enfeksiyonları, bronşektazi, splenomegali, hepatomegali, malignite.	(41)
TNFRSF13B (TACI)	LOF (genellikle)	OR,OD	Erken çocukluk Erişkin	IgA ve IgG sınıf değişim rekombinasyonuna, plazma hücrelerinin farklılaşması ve sağ kalımına ve polisakkarit antijenlere karşı T hücre bağımlı yanıtlara aracılık eder. Merkezi B hücre toleransında yer alan bir immüno-regülatör görevi görür.	Tekrarlayan SYE ve GİS enfeksiyonları, Oİ, bronşektazi, sitopeni, romatizmal hastalık, granülomlar, malignite.	(42)
TNFRSF13C (BAFF-R)	LOF/GOF	OR,OD	Yenidoğan Erişkin	Periferik B hücre homeostazında önemli olan TNFRSF ailesi üyesi. B hücre reseptör sinyalleme ile sinerji içinde periferik B hücre sağkalımını ve olgunlaşmasını destekler.	Tekrarlayan SYE ve GİS enfeksiyonları, Oİ, kolanjit, sakroilit, bronşektazi, BLH, splenomegali, granülomlar, gelişim geriliği	(4)

Gen	Protein Etkisi	Kalıtım	Başlangıç Yaşı	Fonksiyonu	Klinik Bulgular	Ref
TNFSF12 (TWEAK)	LOF	OD	Yenidoğan	Esas olarak endotel ve innate immün hücreler üzerinde etki gösterir. Aktifleşmiş monositler, dendritik hücreler, NK hücreleri ve T hücreleri dahil olmak üzere birçok hücrede sitotoksiteyi kolaylaştırır.	Pnömoni, bakteriyel enfeksiyonlar, siğiller, trombositopeni	(43)
CD19	LOF (veya düşük ekspresyon)	OR	Yenidoğan Erken çocukluk	CD19, B hücreleri ve hematopoietik sistemin FDH tarafından eksprese edilen bir hücre yüzey molekülüdür. B hücre ko-reseptör kompleksini oluşturan moleküllerden biridir.	Tekrarlayan enfeksiyonlar, glomerular nefrit	(4)
CD81	LOF	OR	Yenidoğan	Transmembran por integral membran protein ailesinin bir üyesidir. B hücre ko-reseptör kompleksini oluşturan moleküllerden biridir. İşlevi tam olarak tanımlanamamakla birlikte T hücre gelişimi ile ilişkili erken olayları indüklediğini gösteren çalışmalar vardır.	Tekrarlayan enfeksiyonlar, Oİ, glomerular nefrit	(44)
MS4A1 (CD20)	LOF	OR	Yenidoğan	MS4A protein ailesinin bir üyesidir. B hücresi aktivasyonu ve proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynarlar.	Tekrarlayan enfeksiyonlar	(45)

Gen	Protein Etkisi	Kalıtım	Başlangıç Yaşı	Fonksiyonu	Klinik Bulgular	Ref
TNFRSF7 (CD27)	LOF (veya düşük ekspresyon)	OR	Yenidoğan Çocukluk	CD27, TNFR süper ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörler, hücre büyümesi ve farklılaşmasının yanı sıra apoptoz veya programlanmış hücre ölümlerinde de önemli bir rol oynarlar.	Kronik EBV viremisi, ciddi / atipik EBV ile ilişkili enfeksiyonlar, SYE	(46)
IL21	LOF	OR	Yenidoğan	IL-21, aktive T hücreleri tarafından üretilir. B ve T hücre proliferasyonunu düzenler. Bu nedenle doğal ve adaptif immün yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.	SYE ,erken başlangıçlı İBH, gelişim geriliği, tekrarlayan oral aftöz ülserler	(47)
IL21R	LOF (veya düşük ekspresyon)	OR	Yenidoğan Erken çocukluk	IL21 için büyüme sinyallerinin iletiminde görevlidir. T, B ve NK hücrelerin çoğalması ve farklılaşması için önemlidir.	Tekrarlayan SYE ve GİS enfeksiyonları, tüberküloz, bronşektazi, BLH, hepatosplenomegali, diskoid lupus, gelişim geriliği	(4)
CTLA-4	LOF	OD	Yenidoğan Erişkin	İmmün sistemin kontrol noktalarından biri olan CTLA-4, Treg hücrelerinde eksprese edilir ve ASH'de bulunan CD80 ve CD86 için bir ligandır. CTLA4, CD80 ve CD86 için CD28'den daha yüksek bir afiniteye sahiptir ve bu nedenle, bağlanma için rekabet ederek, negatif regülatör görevi görmektedir.	Oİ, GLILD,BLH, bronşektazi, splenomegali, hepatomegali, malignite, gelişim geriliği, pulmoner tüberküloz, siğil, SYE, GİS enfeksiyonları, alerjik dermatit	(48, 49)

Gen	Protein Etkisi	Kalıtım	Başlangıç Yaşı	Fonksiyonu	Klinik Bulgular	Ref
LRBA	LOF	OR	Yenidoğan Çocukluk	LRBA, endoplazmatik retikulum, trans-Golgi aygıtı, endositotik vezikül ve lizozomlarda yerleşik bir sitozolik proteindir. Hemen hemen tüm hücrelerde ekprese edilirler. Polarize vezikül trafiği ve immün efektör hücrelerin polarize yanıtları, otofaji ve hücre sağkalımının pozitif regülasyonun da görev yapar.	Oİ, BLH, LIP, GLILD, kronik akciğer hastalığı, bronşektazi, splenomegali, hepatomegali, malignite, gelişim geriliği, SYE, GİS enfeksiyonları, fırsatçı enfeksiyonlar, derin apseler, siğiller, <i>mollusca contagiosa</i> , alerjik dermatit, ürtiker, büyüme hormonu eksikliği	(50, 51)
PRKCD	LOF	OR	Yenidoğan Erken çocukluk	Hücre sağ kalımı, proliferasyonu ve apoptozun düzenlenmesi için kritik olan protein kinaz C ailesinin bir üyesidir. BHR aracılı sinyallemede rol oynar.	SLE, genelleşmiş BLH, splenomegali, hepatomegali, SYE, GİS enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, şiddetli lenfoproliferasyon gibi özellikleri ile şiddetli sistemik Oİ gelişir.	(4)
PLCG2	GOF	OD	Yenidoğan Çocukluk	İmmün regülatör bir işlev görmektedir. B hücrelerine hiperreaktif eksternal Ca ⁺ girişi ve innate inflmatuvar hücrelerin genişlemesine yol açarlar.	Soğuk ürtiker, atopi, deri granülomu, cilt lezyonları, SYE, <i>Varisella zoster</i> enfeksiyonları, bakteriyel cilt enfeksiyonları, Oİ.	(52)

Gen	Protein Etkisi	Kalıtım	Başlangıç Yaşı	Fonksiyonu	Klinik Bulgular	Ref
NFKB1	LOF	OD	Erken çocukluk Erişkin	NF- κ B, sitokinler, oksidan içermeyen radikaller, UV irradiasyon ve bakteriyel/viral antijenler gibi çeşitli hücre içi ve hücre dışı uyaranlarla aktive edilen bir transkripsiyon faktörüdür. Aktive NF- κ B, çok çeşitli biyolojik fonksiyonlarda yer alan genlerin ekspresyonunu uyarır.	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, Oİ ve otoinflamasyon	(4)
NFKB2	LOF	OD	Yenidoğan Çocukluk	NFKB1ve NFKB2; NF- κ B ‘nin alt birimlerini üretebilmek için p105 ve p100 proteinlerini kodlarlar. Bunlar NF- κ B öncülleri olmalarının yanı sıra, NF- κ B dimerlerinin inhibitörleridir.	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, alopesi ve endokrinopatiler	(53)
PIK3CD	GOF	OD	Yenidoğan Erken çocukluk	PIK3CD, bir sınıf I Fosfosinositol 3-kinazdır (PI3Ks) ve membranlardaki fosfatidilinositol lipidlerin inositol halkasını fosforile ederler. PIK3CD, p110 δ katalitik alt birimini kodlar. p110 δ lenfosit biyolojisi ve adaptif immünite için kritik bir moleküldür.	SYE, GİS enfeksiyonları, bakteriyel cilt enfeksiyonları, derin apseler, siğiller, kalıcı CMV / EBV viremisi, bronşektazi, Oİ, splenomegali, hepatomegali, malignite	(54)

Gen	Protein Etkisi	Kalıtım	Başlangıç Yaşı	Fonksiyonu	Klinik Bulgular	Ref
PIK3R1	LOF	OD	Yenidoğan Çocukluk	PIK3R1, bir sınıf I PI3Ks'dır ve p85α regülatör alt birimini kodlar. Lenfositlerin proliferasyonu, farklılaşması ve fonksiyonunda kritik bir role sahiptirler.	SYE, GİS enfeksiyonları, bakteriyel konjunktivit, persistan CMV/EBV viremisi, bronşektazi, Oİ, BLH ile lenfoproliferasyon, splenomegali	(55)
RAC2	LOF	OR	Yenidoğan Çocukluk	GTPases ailesinin Rho familyasının Rac alt familyasının bir üyesidir. Hücre büyümesinin kontrolü, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi ve protein kinazların aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli hücreler olayları düzenlemektedir.	SYE, gelişim geriliği, bronşektazi, Oİ endokrinopati, BLH, poststreptokokal glomerulonefrit, güneş ürtikeri.	(56)
BLK	LOF	OD	Yenidoğan	Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını kontrol eden sinyal yollarında önemli bir rol oynayan SRC ailesinin bir üyesidir.	SYE, bakteriyel cilt enfeksiyonları	(4)
IKZF1 (IKAROS)	LOF	OD	Erken çocukluk Geç erişkin	Lenfosit diferansiyasyonunun ana düzenleyicilerinden biri olan transkripsiyon faktörleridir. Hematopoetik hücre farklılaşmasında etkilidirler.	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar	(57)

Gen	Protein Etkisi	Kalıtım	Başlangıç Yaşı	Fonksiyonu	Klinik Bulgular	Ref
IRF2BP2	GOF	OD	Çocukluk çağı	IRF2, viral enfeksiyona yanıt olarak tip I interferonun transkripsiyonel regülasyonunda önemli bir rol oynayan bir proteindir. IRF2BP2, IRF2-bağımlı transkripsiyonel baskılamada görevlidir.	Tekrarlayan enfeksiyonlar,Oİ, hipogamaglobülinemi	(58)
PTEN	LOF	OD,OR	Çocukluk çağı Erişkin	PTEN geni, lipid fosfataz aktivitesi ile PI3K sinyal yolunu antagonize eder ve protein fosfataz aktivitesi aracılığıyla MAPK yolunu negatif olarak düzenler.	Cowden sendromu, makrosefali, yüz trikofemomları, malignite gelişimi	(59)
MOGS (GCS1)	-	OR	Yenidoğan	Bu gen, N-bağılı oligosakkarit işleme yolundaki ilk enzimi kodlar. Gendeki defektler, tip IIb konjenital glikosilasyon bozukluğunun bir nedenidir.	Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar,ağır nörolojik hastalıklar,ağır hipogamaglobllünemi	(60)
TTC37	-	OR	Çocukluk çağı	Sitozolik eksozom olarak bilinen bir protein kompleksinin fonksiyonu için gereklidir. Çalışmalar, sitosolik eksozomun aşırı ve anormal mRNA'dan kurtulmadaki rolünün hücre büyümesi için önemli olduğunu göstermektedir.	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, <i>Trichorrhesis nodosa</i>	(61)
ATP6AP1	-	X geçişli	Çocukluk çağı	ATP6AP1, V-ATPaz'ın iki aksesuar proteininden biridir. V-ATPaz bağımlı organel asidifikasyonu, çeşitli hücre içi süreçler için gereklidir.	IMD47, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, hepatosplenomegaly, hipogammaglobülinemi	(62)

2.2.4. SGDIY Tanı ve Tedavi

A.Tanı

Kulak enfeksiyonu, sinüzit, bronşiolit ve akciğerleri içeren tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon öyküsü olan çocuklarda veya yetişkinlerde CVID'den şüphelenilmelidir. Karakteristik laboratuvar özellikleri arasında, IgG sıklıkla IgA ve bazen IgM dahil olmak üzere düşük seviyelerde serum immünoglobulin düzeyleri mevcuttur (63). Tanıya yardımcı bir diğer özellik, fonksiyonel antikor eksikliği olup olmadığını belirlemektir. Bu, serum antikor seviyelerini, tetanoz, difteri, kızamık, kabakulak, kızamıkçık veya pnömokokal polisakkarit antijenlerine karşı aşı yanıtlarını ölçümü ile yapılır. CVID tanısı almış olan hastalar, bu aşılardan çoğuna çok az veya hiç yanıt vermemektedir. B ve T lenfositlerin sayı ve fonksiyon değerlendirmeleri de tanıda yol gösterici olmaktadır. Otoimmün ve gastrointestinal belirtileri olan hastalarda altta yatan bir immün yetmezlik açısından değerlendirilmelidir.

CVID tanısı olan hastaların yaklaşık %10'unda monogenik eksiklikler tanımlanabilmiştir. Ancak genetik tanı bu hastaların erken tanı ve tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır.

B.Tedavi

İmmünoglobulin (Ig) replasman tedavisi genel olarak semptomların iyileşmesini sağlar. İmmünoglobulinler, intravenöz yoldan veya deri altından (subkutan) alınabilir. Ig'ye karşı istenmeyen reaksiyonlar tedavi sırasında izlenmelidir.

İmmün yetmezlik hastaları sıklıkla immünsüpresifler, anti-inflamatuvar ilaçlar ile tedavi edilmektedir. Sık enfeksiyon geçiren hastalar, geniş spektrumlu antibiyotiklerle uzun süreli tedavi gerektirebilir. Çeşitli PİY'ler de başarılı bir şekilde gen tedavileri gerçekleştirilmektedir.

Splenomegali, granülomlar, otoimmünite, enteropati, interstisyel akciğer hastalığı veya neoplazi belirtileri olan hastalar; yalnızca enfeksiyonu olan hastalara göre daha ağır bir klinik tabloyla seyreder. Klinik fenotipin şiddeti sıklıkla T hücre eksikliği ile ilişkilidir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT), T hücre eksikleri olan hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. CVID hastalarında T hücre eksikliklerinin giderek artması ve bu durumun hastalığın seyrini ağırlaştırması CVID tedavisinde HKHT'yi

akla getirmiştir. Bu terapötik yaklaşım sadece, COVID teşhisinin altında yatan immünolojik ve / veya genetik kusurun kapsamlı karakterizasyonunun yapıldığı dikkatle seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır.

2.3. Major Doku Uygunluk Kompleksi (MHC)

1936'da İngiliz immünolog Peter Gorer tarafından farelerde keşfedilen majör doku uygunluk kompleksi (MHC), adaptif immünitede etkili olan, yabancı molekülleri tanıyan ve bunların T lenfositlerine sunumu için gerekli olan multigenik bir hücre membran proteinidir (64). MHC, memeli genomunun en polimorfik bölgesidir. MHC molekülleri ilk olarak transplantasyonda doku greftleri ve doku uygunluğunu (histolokompabilite) belirleyen genetik lokuslar olarak tanımlanmışlardır. MHC moleküllerinin temel işlevi, antijen sunan hücrelerde (ASH) patojenlerden işlenen peptidleri bağlamak ve T lenfositlerini bu peptidleri tanıması için hücre yüzeyi üzerinde sergilemektir. Bu tanım T hücre sınırlılığı terimini de açıklamaktadır. Çünkü T hücrelerinin bir antijeni tanıması ancak MHC molekülü aracılığıyla olmaktadır.

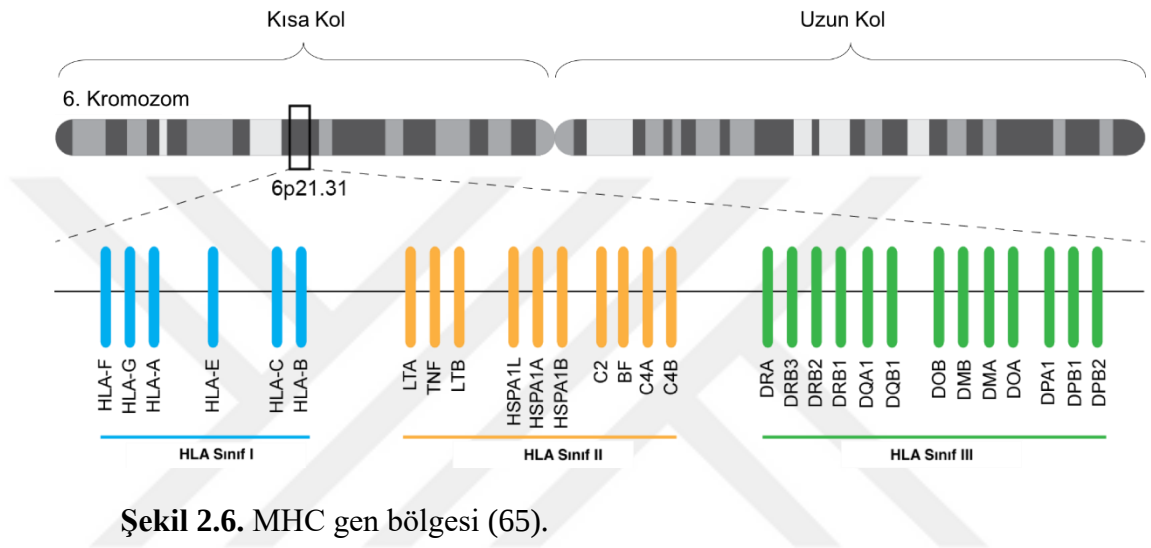
MHC bölgesinin en önemli özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- MHC molekülleri eş baskın (co-dominant) olarak ifade edilirler. Böylece T hücrelerine peptid antijenleri sunabilen farklı MHC molekülleri oluşmaktadır.
- MHC molekülleri yüksek oranda polimorfik özellik gösterirler (Sınıf III genleri hariç). Popülasyonda çok çeşitli allel dağılımına imkan sağlayarak, farklı patojenik peptidler için yanıt oluşması sağlanır.
- MHC molekülleri poligenik bir yapıdadır. Bu sayede her birey farklı peptit bağlama özelliklerine sahip bir dizi MHC molekülüne sahip olur.
- MHC moleküllerini çoğu bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium-LD) ile karakterizedirler. HLA genleri, bir kromozomun belirli bölgesinde komşu lokuslarda yerleştikleri ve birbirleriyle veya diğer genler ile epiztaz sergiledikleri varsayıldığı için, alellerin büyük bir kısmı bağlantı dengesizliğindedir. Polimorfik yapı ve LD örüntüsündeki çeşitlilikler, her bir etnik grupta benzersiz olma eğilimi göstermektedir
- MHC molekülleri peptid antijenleri bağlarlar.

2.4. İnsan Lökosit Antijeni (HLA)

Lökositlerin yüzeyinde keşfedilen ilk MHC genleri lökosit antijenleri olarak adlandırılır. Bu sebeple insan MHC'si insan lökosit antijen (HLA) kompleksi olarak adlandırılmaktadır. Farelerde ise MHC, H-2 kompleksi olarak adlandırılır.

MHC gen bölgesi 6. kromozomun (6p21.3) kısa kolu üzerinde lokalizedir (Şekil2.6) (2). Bu bölge 3.6 megabaz çiftini kapsayan 224 gen içerir.



Şekil 2.6. MHC gen bölgesi (65).

2.4.1. Sınıflandırma

HLA molekülü hem yapısal hem de işlevsel olarak Sınıf I, II ve III olarak adlandırılan üç gen sınıfına ayrılmaktadır. HLA Sınıf I ve II, T hücrelerine peptid sunmada görevli gen bölgeleridir. Sınıf III bölgesi ise, peptid sunumu dışındaki başka fizyolojik işlevlerden sorumludur.

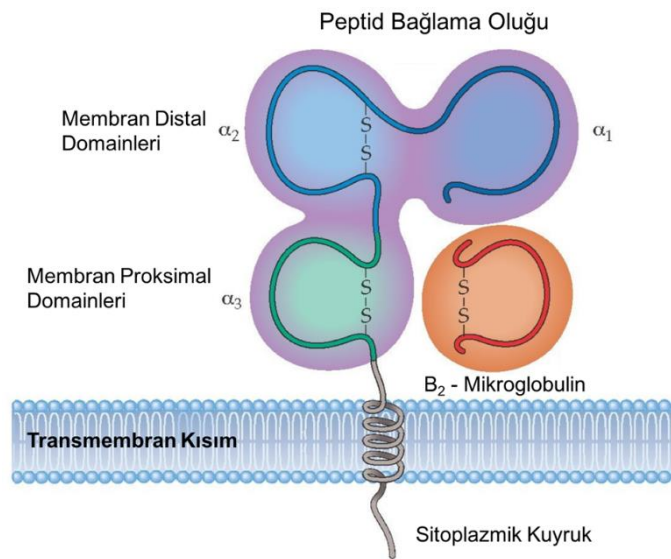
A.HLA Sınıf I

Sınıf I HLA molekülleri, 1800 kb'lık bir bölgeyi kapsamaktadır. Sınıf I, HLA-A, -B ve -C olmak üzere üç farklı genetik lokuslar tarafından kodlanır (66). Bu üç molekülün genetik yapıları çok benzer olmakla birlikte, bu moleküllerin birincil amino asit sekansları birbirinden farklılık göstermektedir. Genellikle çekirdekli hücrelerde ifade edilirler.

Sınıf I molekülleri, tek bir ağır zincir (α) ve buna non-kovalent olarak bağlanan $\beta 2$ mikroglobulin olarak bilinen daha küçük bir molekülden oluşmaktadır (Şekil.2.7).

$\beta 2$ mikroglobulin MHC dışında 15. kromozomdaki genlerle kodlanan bir proteinden oluşmaktadır. Ağır zincir ise, $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve $\alpha 3$ olmak üzere üç alt domain içermektedir. $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ domainleri 8-11 amino asit uzunluğundaki antijen bağlama oluğunu oluştururken, $\alpha 3$ ve $\beta 2$ mikroglobulin, CD8 ile etkileşime giren bir membran-proksimal iskele oluşturur (67). $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ domainleri, polimorfik residuleri oluşturmaktadır. Antijen bağlama oluğunun tepe kısmındaki polimorfik bölgeler, T hücre reseptörünün (THR), MHC molekülünü tanımasında etkilidir. Oluğun tabanındaki polimorfizmler ise, farklı MHC moleküllerinin peptid bağlama özelliklerinde değişikliğe yol açmaktadır.

Sınıf I molekülleri klasik ve non-klasik olmak üzere 2 alt gruba ayrılabilir. Klasik Sınıf I (Sınıf Ia) molekülleri yaygın olarak eksprese edilir ve tipik olarak antijen spesifik CD8 + T hücrelerinin THR'lerine endojen olarak sentezlenen peptitleri sunarlar. Non-klasik Sınıf I (Sınıf Ib) (HLA-E, -F, -G) lokusları sıklıkla antijen sunumu dışındaki işlevleri yerine getiren molekülleri kodlar. Sınıf Ib lokusu, MHC bölgesinde yer alabileceği gibi, MHC'nin dışında (ULBPs, Rae1, and H60 gibi stres ligandları) da yer alabilir. Sınırlı bir polimorfizm gösterirler. Antijen / ligand etkileşimleri tam olarak bilinmemekle birlikte, CD8 + T hücreleri, NKT hücreleri ve NK hücreleri ile etkileşime girebilirler. HLA-E ve -F gama-delta T hücrelerine antijen sunumunda görevli olduğu düşünülmektedir. MICA ve MICB diğer Sınıf 1b molekülleridir ve stres varlığında üretilirler.



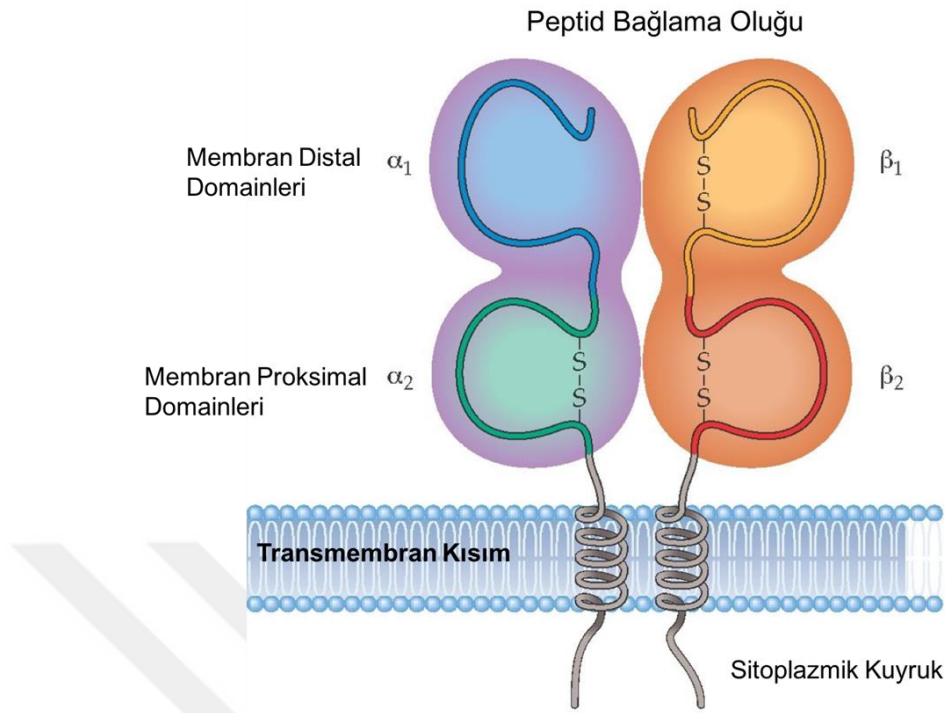
Şekil 2.7. HLA Sınıf I yapısı (68).

B.HLA Sınıf II

850 kb'lık bir bölgeyi kaplayan HLA Sınıf II molekülleri, farklı genetik lokuslar tarafından kodlanan HLA-DR, -DQ ve -DP'yi içerir. Genellikle, ASH, makrofaj ve B lenfositleri üzerinde ifade edilirler.

Sınıf II moleküllerinin protein yapısı, her ikisi de MHC içinde kodlanan α ve β olarak bilinen iki membran-bağlı zincirin non-kovalent birleşmesiyle oluşur (Şekil.2.8). Bu zincirlerin, her ikisi de iki domainden oluşurlar ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, and $\beta 2$). $\alpha 2$ ve $\beta 2$, HLA sınıf II molekülünü hücre zarına bağlarken, $\alpha 1$ ve $\beta 1$ heterodimerik zincirleri, T hücreleri üzerinde CD4 ile etkileşime girebilen 10-30 amino asit uzunluğunda bir antijen bağlanma oluğu oluştururlar. MHC sınıf II α ve β zincirleri, A ve B olarak adlandırılan farklı lokuslar tarafından kodlanır ($DR\alpha/DR\beta$; $DQ\alpha/DQ\beta$; ve $DP\alpha/DP\beta$). HLA-DR, -DQ ve -DP lokusları yüksek oranda polimorfik özellik gösterirler. HLA-DP ve -DQ, her iki zincir genlerinde polimorfizm gösterirken; HLA-DR molekülünde polimorfizm DR β zinciri ile sınırlıdır

Klasik Sınıf II molekülleri HLA-DR,-DQ ve -DP'yi içermektedir. Bu moleküllerin görevi hücre dışından makrofagositoz, fagositoz ve reseptör aracılı endositoz yoluyla işlenen antijenlerden elde edilen peptitleri CD4+ T lenfositlerine sunmaktır. Klasik olmayan Sınıf II molekülleri ise HLA-DM, -DO'yu içermektedir. HLA-DM, MHC moleküllerine antijenlerin bağlanması sırasında bu bağlanmayı desteklemektedir. Ayrıca HLA-DM'nin peptid bağlama oluğuna bağlanacak peptidin seçiminde etkili olduğuna dair çalışmalar vardır. HLA-DO da bu işlemlerin kolaylaşmasına yardım etmektedir.



Şekil 2.8. MHC Sınıf II yapısı (68).

C.HLA Sınıf III

Sınıf I ve sınıf II bölgeleri arasında bulunan sınıf III genleri, antijen sunumunda doğrudan görev almazlar. ~700 kb uzunluğundaki Sınıf III genleri, kompleman sisteminin sitokinleri ve bileşenleri (C2, C4 vb.) tümör nekroz faktörü α (TNF α) veya ısı şoku proteinleri gibi birçok inflamatuvar sitokin de dahil olmak üzere immünolojik ve immünolojik olmayan çeşitli molekülleri kodlarlar.

2.4.2. Antijen İşlenmesi ve Sunumu

MHC sınıf I ve sınıf II molekülleri, adaptif immün sisteminin önemli bir bileşenidir. Bu moleküller, T hücreleri tarafından tanınması için ASH'nin yüzeyinde peptid antijenlerinin T hücrelerine sunulmasında görev almaktadır. Antijenin işlenmesi, protein yapısındaki moleküllerin sunulacak hale getirilmesi işlemidir. Antijen sunumu ise bu peptidlerin MHC moleküllerine bağlanması ve peptit-MHC (pMHC) kompleksinin hücre yüzeyinde konumlanması ile T hücreler tarafından tanınması anlamına gelir. Antijenin işlenmesi vücutta sürekli üretilen ve dolaşan yabancı

antijenlerin taranmasını sağlar. Herhangi bir zamanda, neredeyse vücuttaki her hücre yüzbinlerce pMHC kompleksini yüzeyinde gösterir. Bu sayede yüzlerce farklı peptid sunulur. Bunların bir kısmı self antijenlerdir ve T hücre yanıtı oluşturmaz. Bunun nedeni oluşan tolerans mekanizmalarıdır. Enfeksiyon durumunda, peptidlerin %10'luk bir miktarı patojen kaynaklı olabilir. Bu da T hücre aktivasyonunu için yeterlidir.

Peptid-MHC bağlanması hem sınıf I hem de sınıf II moleküllerinde benzer özellikler göstermektedir. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- MHC molekülleri her seferde tek bir peptid antijeni sunar.
- Aynı MHC molekülüne farklı peptid antijenleri bağlanabilir (düşük afinite, geniş özgüllük).
- MHC molekülleri peptidlerden yavaş bir kopma hızı (*off-rate*) göstererek, T hücrelerinin bu peptid antijenleri bulması için gerekli süreyi sunmaktadır.
- MHC molekülleri yalnızca peptid antijenlerine bağlanma gösterirler (klasik olmayan MHC molekülleri hariç).

MHC moleküllerinin peptid bağlama oluklarının yapısı Sınıf I ve Sınıf II için çok benzer olmakla birlikte amino asit sekanslarında görülen değişiklikler bu olukların, üç boyutlu yapılarında farklılıklara neden olmaktadır. Olukların özellikleri hangi peptid antijenlerin sunulacağını belirler. Farklı antijenik peptidler farklı şekil ve yük özelliklerine sahiptir.

Antijen sunumunda görevli MHC moleküllerinin peptid bağlama oluklarının taban ve duvar kısmında cepler bulunmaktadır. Peptidlerin yan zincirleri (anchor noktaları) bu ceplere girerek MHC moleküllerine tutunmayı sağlarlar. MHC sınıf I molekülüne bağlanan bir peptid tipik olarak MHC molekülündeki alele özgü cepler ile etkileşime giren iki kanca (*anchor*) kalıntısına (*residü*) sahiptir. Sınıf II molekülünde ise üç hatta bazen dört *anchor residüsü* bulunmaktadır. Her iki sınıf içinde antijenik peptidlerin spesifik sekansları bu *anchor residülerine* bağlanırlar. MHC sınıf I oluğu 8 veya 9 amino asit dizilik bir peptidi bağlarken, MHC sınıf II oluğu 13-18 amino asit uzunluğa sahip olan peptidleri bağlar. Yan zincirlerle MHC'ye bağlanan peptidlerin bazı amino asitleri dışı doğru kıvrım oluşturarak THR'lerince tanınırlar.

Antijenler genellikle virüslerden, hücre içi bakterilerden veya protozoan parazitler gibi hücre içi (endojen patojenler) veya hücrenin dışında çoğalan eksojen patojenlerden türetilmiş olup olmadıklarına göre kategorize edilir. Hücre içi antijenler, pMHC sınıf I kompleksleri tarafından T hücrelerine sunulur ve sitotoksik CD8 + T hücreleri tarafından tanınır. Bunun aksine, ekzojen antijenler, pMHC sınıf II tarafından işlenirler ve CD4 + T hücreleri tarafından tanınırlar. MHC sınıf I ve II moleküllerinin farklı yollarla antijen sunumu gerçekleştirmesi, immün sistemin, hem hücre içi hem de hücre dışı patojenlerle en iyi şekilde mücadele etmesini sağlamaktadır.

A.MHC Sınıf I Moleküllerinde Antijen Sunumu ve İşlenmesi

MHC sınıf I molekülleri, tüm çekirdekli hücreler tarafından ifade edilir. MHC sınıf I molekülleri endoplazmik retikulumda (ER) bir araya getirilir ve iki tip zincirden oluşurlar. Bunlar, polimorfik ağır zincir ve β 2-mikroglobulin zincirleridir (69). Membran bağlı ribozomda üretilen MHC sınıf I'ın α zinciri ER zarına eklenir. α zinciri ER zarına girdiğinde, Calnexin denilen transmembran şaperon proteini ve ERp57 denilen transmembran olmayan enzim ile birleşir. Calnexin uygun polipeptid katlanması ve α zincirinin, koordine şekilde üretilen β 2m zinciri ile birleşmesini sağlar. Daha sonra Calnexin'in yerini Calreticulin isimli solubl şaperon proteini alır. ERp57, Calnexin ve Calreticulin'e bağlanarak α zincirleri arasında disülfid bağlarının kurulmasını sağlar. Peptidin MHC sınıf I'ın oluşuna yüklenmesini de destekler.

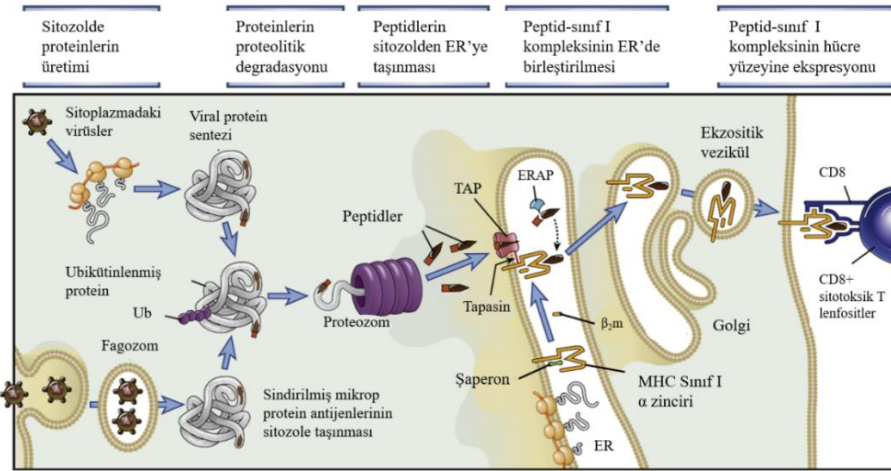
MHC sınıf I, TAP, tapasin, ERp57 ve Calreticulin kompleksi birlikte peptid yükleme kompleksini (PLC) meydana getirirler. Tapasin, peptidleri sitoplazmadan ER'ye transloke olan transport protein TAP (antijen sunumuyla ilişkili transporter) ile etkileşir. ER'ye girmeden önce, peptitler, viral veya yanlış katlanmış proteinlerin bozunmasından (degradesyon) türetilirler. Proteinlerin bu degradesyonu sitozolik ve nükleer proteazomlar (çoğu hücre tarafından eksprese edilen 26S proteazom; birçok immün hücre tarafından eksprese edilen immünoproteazom; ve timik epitelyal hücreler tarafından eksprese edilen timik spesifik proteazom) tarafından gerçekleştirilmektedir. Degrade edilen peptitler, TAP vasıtasıyla ER'ye translokasyona uğrar. TAP 8 -16 amino asitli peptitleri translokasyona uğratar ve MHC sınıf I moleküllerine bağlanmadan önce ER'de ek bir kırpma gerektirebilir.

Proteinlerin % 30-70'inin sentezden sonra hızlıca bozunduğuna dikkat edilmelidir (bunlar DRiPler olarak adlandırılır - hatalı ribozomal ürünlerdir). Bu süreç, endojen peptitlerin çok hızlı bir şekilde sunulmasına izin verir. Peptitler MHC sınıf I moleküllerine bağlandığında, şaperonlar serbest bırakılır ve peptit-MHC sınıf I kompleksleri ER'yi hücre yüzeyinde sunum için terk eder. Bazı durumlarda, peptitler MHC sınıf I ile ilişkilendirilemez ve bozulma için sitozole geri gönderilmeleri gerekir. Bazı MHC sınıf I molekülleri hiçbir zaman peptidleri bağlamazlar ve ER ile ilişkili protein yıkım (ERAD) sistemi tarafından da bozunurlar.

Tek bir hücrenin yüzeyinde, MHC sınıf I molekülleri, 10,000 proteine kadar olan ekspresyon seviyesinin bir okumasını sağlar. Bu dizi sitotoksik T lenfositleri ve *Natural Killer (NK) hücreleri* tarafından yorumlanarak, hücre içindeki olayları izlemelerine ve enfeksiyon ve tümör oluşumunu tespit etmelerini sağlar.

Hücre yüzeyindeki MHC sınıf I kompleksleri zaman geçtikçe ayrışabilir ve ağır zincir internalize edilir. MHC sınıf I molekülleri endozoma internalize edildiğinde, MHC sınıf-II sunum yoluna girerler. MHC sınıf I moleküllerinin bazıları geri dönüşüme sokulabilir ve çapraz sunum olarak adlandırılan bir sürecin parçası olarak endozomal peptitler sunulabilirler.

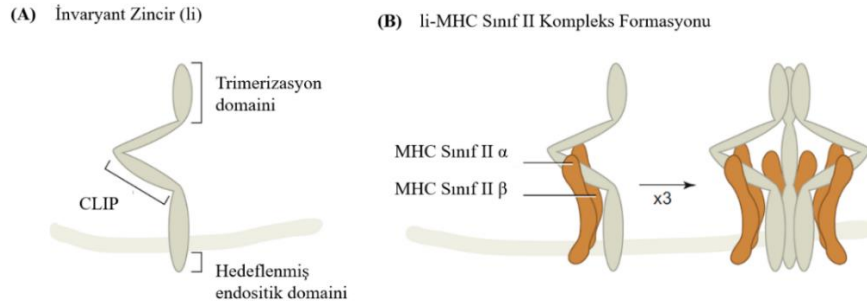
MHC I molekülü aracılığıyla olağan antijen sunumu işlemi, T-hücresi reseptörü ve MHC sınıf I molekülüne bağlanan bir peptit arasındaki etkileşime dayanmaktadır. Ayrıca, CD8 + T hücresi yüzeyinde ve MHC sınıf I molekülü üzerindeki peptit olmayan bağlanma bölgeleri arasında bir etkileşim vardır. Böylece, MHC sınıf I ile kompleks halinde sunulan peptit, sadece CD8 + T hücreleri tarafından tanınabilmektedir. Bu etkileşim, "üç sinyalli aktivasyon modelinin" bir parçası olup aslında ilk sinyali temsil eder. Bir sonraki sinyal, T hücresindeki CD28 ve ASH üzerindeki CD80/86 arasında gerçekleşir. Üçüncü sinyal ise sitokinlerin üretimidir. MHC Sınıf I moleküllerinde antijen sunumu ve işlenmesinin özeti Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



Şekil 2.9. MHC Sınıf I antijen sunumu ve işlenmesi (70).

B.MHC Sınıf II Moleküllerinde Antijen Sunumu ve İşlenmesi

MHC sınıf II molekülleri, dendritik hücreler (DH), makrofajlar ve B hücreleri gibi ASH'ler tarafından eksprese edilirler. MHC sınıf II molekülleri, endositik yolda bozulan proteinlerden elde edilen peptidlere bağlanır. MHC sınıf II kompleksleri, ER'de bir araya getirilen ve invaryant zincir (Ii) ile stabilize edilen α ve β zincirlerinden oluşur (69). Ii'nin MHC sınıf II'nin peptid bağlama oluğuna oturan kısmına CLIP(class II associated invariant chain peptide) denir (Şekil 2.10). CLIP, oluğun ER'de bulunan peptidlerin bağlanmasını engeller. MHC sınıf II ve Ii kompleksi, golgi içinden geç endozomlara, MHC sınıf II kompartmanı (MIIC) olarak adlandırılan bir bölüme nakledilir (71).

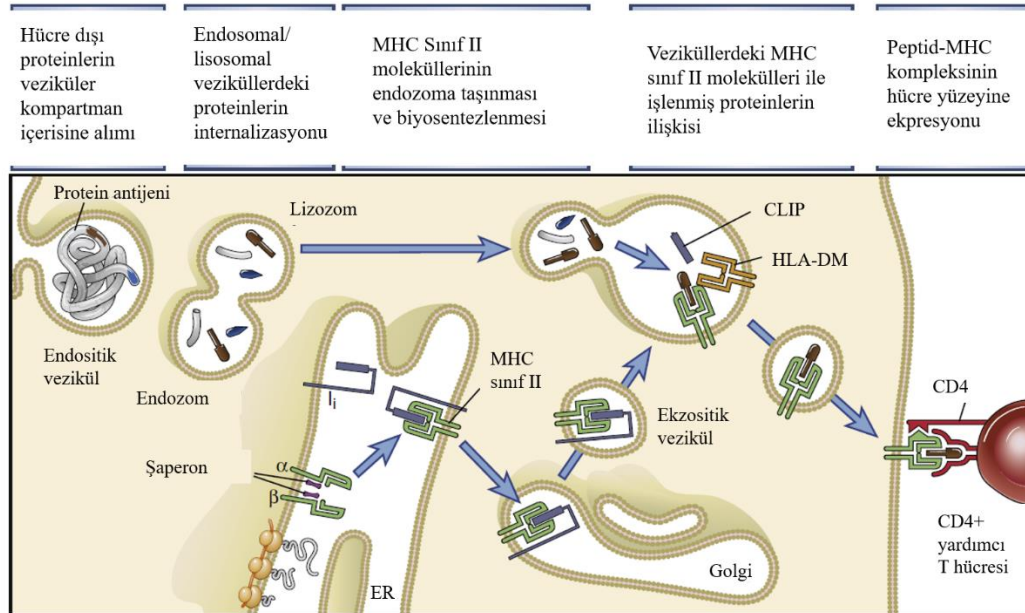


Şekil 2.10. A.İnvaryant zincir (Ii) yapısı. B. Ii-MHC Sınıf II kompleks formasyonu (71).

MHC sınıf II- Ii kompleksinin golgi içinden geç endozomlara geçmesinden sonra CLIP, endozomal yolda degrade olmuş bir proteinden türetilen bir antijenik peptit için bırakılır. Bu işlem için HLA-DM molekülüne ihtiyaç vardır. HLA-DM, CLIP'in oluktan salınımını destekleyecek konformasyonel değişimi uyarmaktadır. Daha sonra eksojen peptid bağlanana kadar MHC sınıf II'yi stabilize eder. HLA-DO molekülleri de bazı durumlarda bu işlemi kolaylaştırabilir.

Yabancı peptid ile yüklenmiş MHC sınıf II molekülüleri, daha sonra, bu peptidleri CD4 + T hücrelerine sunmak için hücre zarına taşınır. Daha sonra, MHC sınıf II molekülüleri vasıtasıyla antijen sunumu işlemi, temel olarak MHC sınıf I sunumu için olduğu gibi aynı modeli takip eder.

MHC sınıf I'in aksine, MHC sınıf II molekülüleri plazma membranında ayrışmaz. MHC sınıf II bozulmasını kontrol eden mekanizmalar henüz belirlenmemiştir, ancak MHC sınıf II molekülüleri ubiquitinize edilebilir ve daha sonra bir endositik yolla internalize edilirler. MHC Sınıf II molekülülerinde antijen sunumu ve işlenmesinin özeti Şekil 2.11'de gösterilmiştir.



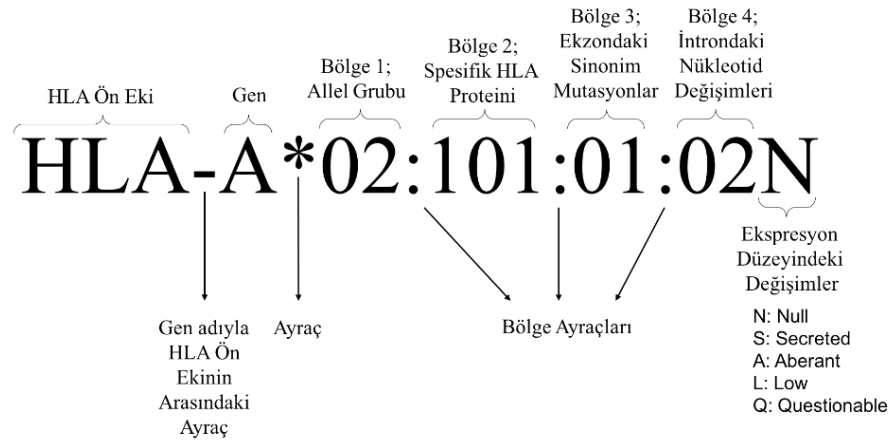
Şekil 2.11. MHC Sınıf II antijen sunumu ve işlenmesi (70).

2.4.3. HLA Nomenklatürü

Yapılan pek çok çalışma sonucu, HLA moleküllerini kodlayan genlerin çoğunun polimorfik olduğu ve bu konuda sistematik bir terminolojiye ihtiyaç duyulduğu anlaşılmıştır. İlk standardize isimlendirme sistemi, 1968 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün HLA Sistemi Adlandırma Komitesi (*WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System*) tarafından kurulmuştur. Her yıl yapılan toplantılar sonucu yapılan güncellemelerde raporlanmaktadır (72).

Önceleri günümüzde kullanılmaktan vazgeçilen serolojik yöntemlerle elde edilen allel tiplendirmeleri için çeşitli isimlendirmeler kullanılmıştır. Bu yöneme göre alleller, B45, Cw4, DR15, DQ6, DP2 şeklinde gösterilmekteydi. Daha sonra yaşanan teknolojik gelişmeler sonucu kodlanan ve kodlanmayan bölgelerdeki polimorfizmleri belirleyen yüksek çözünürlükte HLA tiplendirmeleri gerçekleştirilmeye başlanmıştır (Şekil. 2.12). Örnek olarak, serolojik olarak tanımlanan HLA-A2 alleli, 670'den fazla HLA-A*02 alleli veya alt tipinden herhangi birini içerebilmektedir (67).

2010 yılında, giderek artan sayıda HLA allelini adlandırabilmek için HLA terminolojisi daha kapsamlı olarak ele alınmıştır. Aşağıda belirtilen Tablo.2.2'de ve Tablo 2.3'de moleküler düzeyde allel adlandırılmasının güncel hali gösterilmektedir.



Şekil 2.12. HLA isimlendirmesi (72).

Dünya Sağlık Örgütü'nün HLA Sistemi Adlandırma Komitesi'nin yayımlanan son raporuna göre toplam HLA allel sayısı 18,181'dir. Bunların, 13,324'ü HLA Sınıf I allelleri iken, 4,857'si HLA Sınıf II allellerinden oluşmaktadır.

Tablo 2.2. Mart 2018 HLA Sınıf I allel sayıları (72).

GEN ADI	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-E	HLA-F	HLA-G
Allel	4200	5091	3854	27	30	60
Protein	2923	3664	2644	8	5	19
Null	200	150	144	1	0	3

Tablo 2.3. Mart 2018 HLA Sınıf II allel sayıları (72).

GEN ADI	DRA	DRB	DQA1	DQB1	DPA1	DPA2	DPB1	DPB2	DMA	DMB	DOA	DOB
Allel	7	2464	94	1196	65	5	975	6	7	13	12	13
Protein	2	1793	35	806	27	2	675	3	4	7	3	5
Null	0	71	3	33	0	0	26	0	0	0	1	0

2.4.4. MHC Hastalık İlişkisi

Genetik olarak çeşitlilik gösteren MHC bölgesi, genomun diğer bölgelerine göre hastalıklarla (özellikle otoimmün ve enfeksiyöz) daha fazla ilişki gösterilebilmektedir (73). MHC molekülleri oldukça polimorfiktir. Bu varyasyon insanda MHC molekülleri tarafından çok çeşitli peptid antijenlerin sunulmasını sağlar. MHC moleküllerinin timustaki gelişimi sırasında bireylerin THR repertuarı belirlenmektedir. Bunun yanı sıra polimorfizmler, MHC moleküllerinin ekspresyon seviyelerinde çeşitliliği indükleyen promotor ve untranslate bölgelerde lokalize olurlar (74). Bu iki değişken, bireyler arasındaki immün yanıtları etkiler ve MHC moleküllerinin neden sıklıkla enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve kanserle ilişkili olduğunu açıklamaya çalışmaktadır.

HLA hastalık ilişkisinin altında yatan mekanizma belirsiz olmakla birlikte çeşitli hipotezler öne sürülmüştür;

İlk hipotez, HLA allellerinin hastalık ile ilişkisini 'yanlış kimlik' (mistaken identity) kavramı ile açıklayan hipotezde; aslında gerçek ilişkinin, haplotip içinde farklı bir lokusa ait olduğunu veya bağlantı dengesizliği sayesinde bunların ilişkilendirildiğini

savunmaktadır (75). Bu hipoteze örnek olarak, HLA-DRB1*15 ile belirgin bir ilişki bulunan narkolepsi hastalığının daha sonra HLADQB1*0602 ile ilişkilendirilmesi gibi yanlış yorumlanmış bazı ilişkiler gösterilebilir. Başka bir örnek ise, daha önce yapılan çalışmalarda HLA-A allelleri ile belirgin bir ilişkisi gösterilen kalıtsal hemokromatozis hastalığının, daha sonra LD sonucu HLA-A3 ve HLA-A29 allelleri ile ilişkisi bulunan klasik olmayan bir sınıf I HLA genindeki (HFE) iki nokta mutasyonundan kaynaklandığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, hem haplotip temelli birliktelik hem de LD, HLA-hastalık ilişkisinin sorumlusunu bir genden alıp başka bir gene bırakmaktadır.

İkinci hipotez ise, anormal T hücre repertuar oluşumuna, yabancı antijenlerle immün çapraz reaktiviteye veya "kendi kendini değiştiren" (*'altered self'*) antijenlere karşı immün yanıtı bağli olarak, kendi antijenlerine karşı immün bir yanıt gösterildiğini savunmaktadır (75). Bu hipotez, HLA moleküllerinin antijen sunumu üzerinde durmaktadır. HLA-hastalık ilişkisinin temelini, doğal ya da değiştirilmiş olarak, self ya da yabancı antijenlere karşı bir immün yanıt olduğunu ileri sürmektedir. Bununla birlikte, spesifik antijenlerin, HLA-hastalık ilişkisinin mekanizması olarak savunulmasını bilimsel olarak kanıtlamak zordur. İlk olarak, HLA allelleri ve belirli hastalıklar arasındaki neden-sonuç ilişkisi sıklıkla sorgulanmaktadır. Örneğin, RA ile ilişkili en iyi bilinen HLADRB1*0401, tip 1 diyabet (T1D) ile de ilişkilidir. Böylelikle, bireysel bir HLA alleli, hedef dokuları veya antijenleri paylaşmayan farklı hastalıklarla birlikte rasgele bir şekilde bir ilişki içinde olabilir. İkinci olarak, yapılan çalışmalar insan RA ile ilişkili olan HLA-DRB1*0401 allelinin, farklı türlerde de (örneğin farelerde) RA'ya karşı duyarlılık kazandırabileceğini göstermiştir. Bu tür "türler arası duyarlılık" kavramını HLA kısıtlı antijen sunumu ile açıklamak zordur (76). Üçüncü olarak, antijen tanıma veya immünolojik temelli bir patogenezi içermeyen durumlarda belirgin HLA allel temelli ilişkiler gözlemlenmiştir. Son olarak, antijen sunumunu içeren hipotezler, allel doz etkisini hastalık şiddeti üzerine kolayca açıklayamaz. Örneğin monozigotik ikizlerde uyum oranları üzerinde allel doz etkileri için uygun bir açıklama bulunmamaktadır. Bu nedenle, HLA-hastalık ilişkisini açıklamaya çalışan hipotezlerin çoğunda ortak olan HLA-sınırlı antijen sunumu, HLA moleküllerinin biyolojisi, epidemiyolojisi ve evrimi ile ilgili birçok gözlemlle uyumsuz görünmektedir.

HLA-hastalık ilişkisini açıklayabilmek için Almeida (75) ve Holoshitz yakın zamanda bir heterodoks ortaya koymuşlardır. Bu teorinin odak noktası MHC Cusp

teorisidir. HLA molekülleri üzerindeki üç boyutlu cusp benzeri şekli korunmuş yapılar polimorf bir bölgeyi oluşturur. Bu teoriye göre, HLA olmayan reseptörler ile etkileşime giren ve çeşitli yolları aktive eden, cusp bölgesindeki allel spesifik ligandlar için MHC bölgeleri önerilmektedir. Bu yolaklardaki düzensizlikler HLA ile ilişkili hastalıklara neden olabilir.

Hem Sınıf I HLA moleküllerinin $\alpha 2$ domainin de hem de Sınıf II HLA moleküllerinde üç boyutlu olarak eşdeğer olan $\beta 1$ domainin de belirgin bir cusp şeklinde bir çıkıntı bulunmaktadır. Her iki moleküldeki cusp, allel çeşitlilik bölgelerini içerir. Benzer şekilde, antijen sunumuna bakılmaksızın, MHC gen bölgelerinin tamamında bu yapılar korunmuştur. Bazı HLA molekülündeki cusp bölgelerinin, antijenik sunumda görevli olmayan, farklı işlevleri gerçekleştiren ligandlar olarak hareket ettiği bulunmuştur. Örneğin, NK hücre reseptörleri için ligandlar hem klasik hem de klasik olmayan (HLA-E) sınıf I HLA moleküllerinin cusp bölgesinde tanımlanmıştır. Böylelikle, kendine özgü üç boyutlu yapısı bulunan ve antijen sunumundan bağımsız olarak MHC moleküllerinin evrimi boyunca korunmuş olan cusp bölgesi, çeşitli HLA olmayan reseptörlerle etkileşime giren ve önemli biyolojik fonksiyonları aktive eden sinyal transdüksiyon ligandları için bir merkezdir. MHC Cusp teorisi, HLA moleküllerinin, HLA'nın antijen sunum işlevinden bağımsız olarak allel spesifik biyolojik etkileri nedeniyle hastalıkları destekleyebileceğini ileri sürmektedir.

MHC-hastalık ilişkisinin altta yatan mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, literatürde çeşitli hastalıklar ile ilişkili farklı HLA allelleri bulunmuştur. Hastalıklara yatkınlıkla giden HLA allelleri Tablo. 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. HLA allellerinin hastalıklarla ilişkisi.

Hastalık	İlişkili HLA Allelleri
Ankilozan Spondilit	B*27
Romatoid Artirit	DRB1*4
Behçet	B*51
Çölyak Hastalığı	DQ2/DQ8
Sistemik Lupus Eritematozus	DR3
Tip 1 Diyabet	DR3
Narkolepsi	HLA-DQB1*0602
Pemphigus vulgaris	DR4
Grave's Hastalığı	DR3
Miyastenia Gravis	DR3
Multiple Skleroz	DR2
Akut Anteriör Uveit	B27
Goodpasture's Sendromu	DR2
Haşimato Hastalığı	DR11
Reiter's Sendromu	B27
Birdshot üveiti	B29

3. BİREYLER VE YÖNTEMLER

3.1. Bireyler

Hastalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Bölümün’de CVID tanısı almışlardır. Çalışmaya CVID tanısı alan 65 hasta ve 300 sağlıklı kontrol dahil edildi. Sağlıklı kontroller hastalarla 2015-2018 yılları arasında hastanemize kemik iliği donörü olarak başvurmuş kişilerden seçilmiştir. Ayrıca CVID tanısı almış 65 hasta GİS tutulumu olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrılarak sağlıklı grup ile karşılaştırılmıştır.

3.2. Yöntem

DNA izolasyonu, aydınlatılmış onam alınan hastaların kan örneklerinden üretici firmanın protokolü doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin HLA Sınıf I (A, B ve C) ve Sınıf II (DRB1, DQB1 ve DQA1) allelleri, düşük çözünürlükte DNA tabanlı-Sekans Spesifik Oligonükleotid (SSO) yöntemiyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Bölümünde çalışılmıştır. İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 23.0 yazılımı kullanılmıştır.

3.2.1. DNA İzolasyonu

Tüm hastalardan EDTA’lı tüpler içerisinde 5 cc kan örneği alınmıştır. DNA izolasyonu QIAGEN EZ1 DNA Blood 200µL KİT kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kit protokolüne göre, 2 ml’lik örnek tüpleri içine 200 µL kan pipetlenir. Kan örnekleri, pipetlemeden önce iyice yeniden süspanse edilmelidir. Uygun EZ1 DNA Kan Kartuşları, DNA izolasyon kart yuvasına yerleştirilir. 1,5 ml’lik DNA elüsyon tüpleri kapakları açılarak cihazda bulunan uygun yerlerine konur. Filtre uçlarını içeren uç tutucular yerleştirilir. EZ1 cihazı çalıştırılarak “Protocols” menüsünden uygun protokol seçilerek “START” tuşuna basılır. DNA izolasyonu yaklaşık 18 dakika sürmektedir. Safılaştırılmış DNA’yı içeren elüsyon tüpleri, HLA çalışması yapılana kadar -20° C derecede saklanmıştır.

3.2.2. HLA Sınıf I ve Sınıf II Tiplendirmesi

HLA tiplendirmesi DNA tabanlı-SSO yöntemi ile The LIFECODES HLA Typing Kiti (US/IMMUCOR) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. SSO yöntemi, spesifik oligonükleotid problemler kullanılarak PCR’da çoğaltılmış DNA’nın hibridizasyonu ile HLA allellerinin saptandığı moleküler bir yöntemdir. Çalışmada, HLA sınıf I (A,B,C) ve HLA sınıf II grubundan DRB1 SSO yöntemiyle düşük çözünürlük de çalışılırken, çölyak için ilave bir genetik faktör olan HLA sınıf II grubundan DQB1 ve DQA1 allelleri SSO yöntemi ile yüksek çözünürlük kullanılarak çalışılmıştır. SSO yöntemiyle hazırlanan örnekler Luminex cihazında okutularak analiz gerçekleştirilmiştir.

A.SSO Yöntemi

SSO yöntemi, hedeflenen gen bölgesinin dizisine özgü oligonükleotid problemlerin yardımı ile PCR da çoğaltılan DNA’nın hibridizasyonuna dayanmaktadır (77).

1. Hasta DNA’sından 4 µL alınıp PCR tüplerine aktarılır.
2. Protokole göre her örnek üzerine The LIFECODES HLA Typing Kitinden çıkan Master Mix’den 6 µL Taq polimerazdan 0.2 µL eklenir.
3. Son hacmi 20 µL’ye tamamlamak için örneklerle 10 µL steril distile su eklenir.
4. Örnekler uygun PCR protokolüne konur.
5. PCR’dan çıkan örnekler 0,5 µL’lik ependorf tüplerine aktarılır.
6. The LIFECODES HLA Typing Kitinden çıkan manyetik bead’ler ısı bloğunda 56°C 5 dk bekletilir.
7. Isı bloğundan alınan bead’ler 1-2 dk süreyle sonikatöre konur.
8. PCR’dan çıkan örnekler üzerine sonikatörden alınan manyetik bead’lerden 15 µL eklenir.
9. Örnekler ikinci kez uygun PCR protokolüne konur.
10. Streptavidin hazırlanır (her örnek için 170 µL steril distile su üzerine 0,85 streptavidin/ karanlıkta hazırlanmalıdır).
11. PCR’dan çıkan örnekler üzerine 170 µL hazırlanmış olduğumuz Streptavidin eklenir.
12. Örnekler HLA protokolüne göre Luminex cihazına yüklenir.
13. Cihazda bulunan analiz programı ile sonuçlar elde edilir.

B.Amplifikasyon (PCR Yöntemi)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) belirli bir DNA sekansının milyonlarca kopyasını üretmek için kullanılan bilimsel bir tekniktir. PCR tekniğinde yer alan üç ana adım vardır: denatürasyon, annealing ve uzama. Birinci adımda; DNA yüksek sıcaklıklarda denatüre edilir (90 - 97° C). İkinci adımda, primerler, uzamayı başlatmak için kalıp (template) DNA ipliklerine bağlanır. Üçüncü adımda, template DNA'dan tamamlayıcı (komplementer) bir kopya dizisi oluşturmak için primerlerin ucunda uzama meydana gelir.

Amplifikasyon: Hedef DNA, belirli HLA gen dizilerine (HLA-A,-B,-C,-DRB1 ve DQA1/DQB1) oldukça spesifik olan 5 '-biyotin etiketli primerler kullanılarak PCR ile çoğaltılır.

C.Hibridizasyon

Hidridizasyon: PCR ürünü, 95°C'de denatüre edildikten sonra, çoğaltılmış DNA'nın mikrobuncuklara bağlanmış komplementer DNA problemlerine hibridize olmasına sağlanır.

SA-PE reaksiyonu: Oligobead' ler üzerindeki hibridize PCR ürünü SA-PE ile etiketlenir.

D.Luminex Teknolojisi

Luminex cihazında 2 farklı lazer kullanılmaktadır. Bunlar farklı boncuk seti ayırmasını sağlayan kırmızı lazer ve bir floresan raportör molekülünü ölçmek için kullanılan yeşil lazerdir. Luminex teknolojisi, farklı yoğunluklardaki kırmızı ve kırmızı ötesi floroforlar ile boyanmış polistiren veya paramanyetik mikrokürelere veya boncuklara dayanmaktadır. Bir boncuğun diğerinden ayırt edilebilmesi için, boyanmış olan her bir boncuğa benzersiz bir sayı veya boncuk bölgesi verilir. Bireysel boncuk setleri daha sonra spesifik analitler için yakalama antikoru ile kaplanır. Çoklu analit spesifik boncuklar aynı anda birden fazla hedefi tespit etmek ve ölçmek için 96 kuyucuklu bir mikropate de birleştirilir. Luminex cihazında analiz gerçekleştirilir. Sonuçların değerlendirilmesi için ek bir yazılım gereklidir. Her örnek için konsensüs prob değerleri minimum median floresan yoğunluğunu (MFI) aşmalıdır. Her bir prob

için, kitlerle birlikte verilen eşik değerleri ile normalize değer karşılaştırılır. Yazılım bu görevi otomatik olarak yapar.

3.2.3. İstatistiksel Analizler

Veri Analizi: Her bir hasta için farklı HLA lokuslarındaki bütün alleller Excel tablosu halinde kaydedildi. CVID ve kontrol örneklemi HLA -A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 ve -DQA1 allelleri için gruplandırıldı. Her bir allel için CVID ve kontrol örneklemelerinde yer alan bireylerin sayısı belirlendi. Sonrasında bu sonuçlar üzerinden bütün allellerin ayrı ayrı sıklıkları hesaplandı.

Gruplandırılmış ve allellere göre sınıflandırılmış olan veriler SPSS 23.0 yazılımına aktarıldı. Odds oranları hesaplanırken her bir allel için veri ağırlıklandırılması gerçekleştirildi. Odds oranlarının hesaplanması için oluşturulan dörtlü tablolar, ilgili allelin CVID ve kontrol gruplarında bulunma sayısına (sıklığına) göre belirlendi. “0” değeri içeren dörtlü tablolarındaki bütün gözlemlere Odds oranlarının hesaplanabilmesi için “1” değeri eklendi. “1” değerinin üzerindeki Odds oranları için P değeri anlamlı olan alleller belirlendi. P değeri anlamlı olan “1” değerinin altındaki Odds oranları için CVID ve kontrol gruplarının yerleri değiştirilerek “koruyucu allellerin” gösterilmesine yönelik yeni Odds oranları hesaplandı. Bütün allel sıklığı hesaplamalarında güven aralığı %95, p anlamlılık değeri 0,05 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik İmmünoloji Bölümün de CVID tanısı ile takip edilen 65 hasta dahil edilmiştir. 300 sağlıklı kontrol kliniğe kemik iliği donörü olarak başvuran kişilerden seçilmiştir. CVID hastaları gastrointestinal tutulum gösterip göstermemelerine göre 2 gruba ayrılmıştır. GİS tutulumu olan hastaların klinik ve immünolojik bulguları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Altmış beş hastayı içeren CVID kohortumuz otoimmün bulguları bulunan hastalar yönünden de değerlendirilmiştir. Otoimmün bulguları olan 16 hastanın klinik ve immünolojik bulguları Tablo 4.2’de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. GİS tutulumu olan hastaların klinik bulguları.

Hasta No	GİS TUTULUMU
1	Chron Hastalığı
2	İshal, ülseratif kolit, hepatosplenomegali
3	Gastrit, ülser, ishal
4	Gastrit, tübüler adenoma
5	Kolit, lenfoid hiperplazi, intraepitelyal lenfosit infiltrasyon
6	Duodenal lenfoid hiperplazi, pangastrit
7	Gastroenterit, kolit
8	İnflamatuvar barsak hastalığı, kronik ishal, atral gastrit
9	Gastroenterit ve kolit
10	Çölyak hastalığı
11	Disfaji
12	Invajinasyon, kronik ishal

Hasta No	GİS TUTULUMU
13	Çölyak hastalığı
14	Pangastrit, kronik gastrit
15	Chron Hastalığı
16	Çölyak hastalığı,
17	Kronik gastrit, özefajit, splenomegali
18	Kronik hepatit, ishal
19	Kronik ishal
20	İnflamatuvar barsak hastalığı
21	Ileum ve kolonda lenfoid hiperplazi ,splenomegali, kolelitiazis
22	Çölyak
23	Atrofik gastrit, splenomegali,ishal, lenfoid hiperplazi
24	Kronik ishal
25	Gastro-özofajial reflü, dispepsi
26	Kronik ishal
27	Kronik ishal
28	Gastroenterit ve kolit
29	Kronik ishal
30	Şiddetli karın ağrısı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk
31	Kronik ishal

Tablo 4.2. CVID hastalarının otoimmün bulguları.

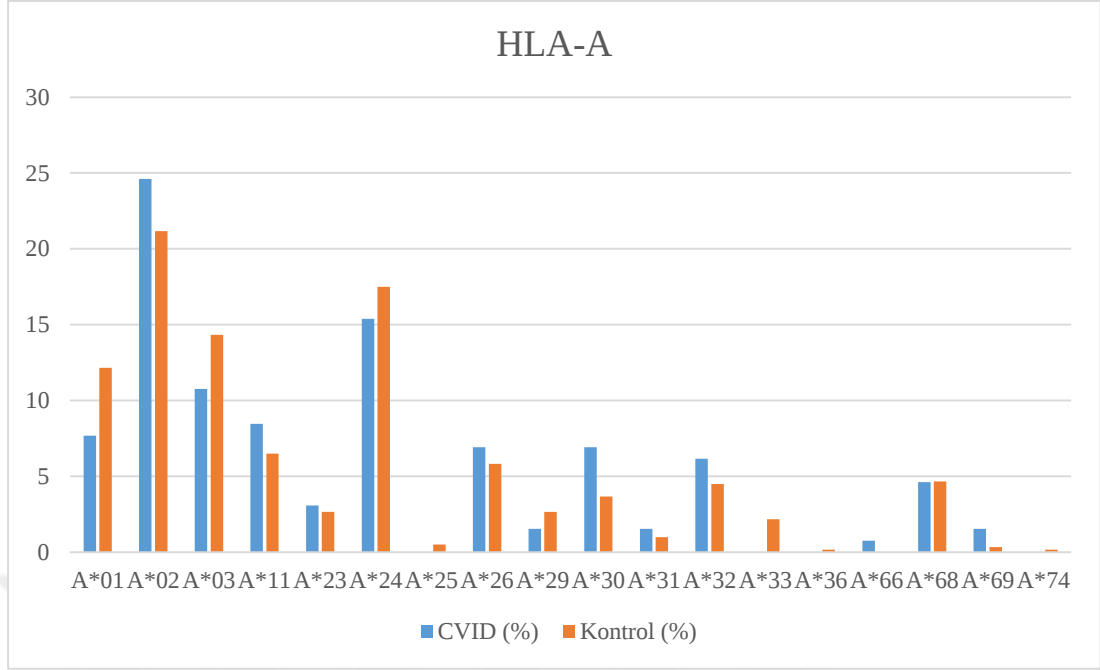
Hasta No	OTOİMMÜN BULGULAR
1	İBH
2	İBH
7	Juvenil İdiopatik Artrit, İBH
12	Lökositoklast,k vaskülit, alopesi areata, SS vaskülit
13	Lenfopeni, Trombositopeni, Nötropeni
14	İmmün trombositopenik purpura (İTP)
17	İTP
18	Otoimmün Hepatit
19	Otoimmün Hepatit
23	Spondiloartrit, Trombositopeni
25	Hashimoto tiroidit, Behçet, AS
26	ITP, Evans Sendromu
30	Sklerozankolanjit
37	İTP, Trombositopeni, Eritema nodosum
46	Otoimmün tiroidit, kronik ürtiker, alopesi areata, vitiligo
48	İTP, OHA
50	İTP
52	Lenfopeni, Trombositopeni, Nötropeni, Anemi
55	İTP, vitiligo

4.2. HLA Sınıf I ve Sınıf II Allel Sıklıkları

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı alan 65 hasta ve 300 sağlıklı kontrol grubu için HLA-A lokusunun allel dağılımları Tablo 4.3’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil.4.1’de gösterilmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda HLA-A allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır. Tablolarda gösterilen kalın yazılar $p < 0,05$ düzeyinde anlamlılık göstermektedir. Tek yıldız (*) hastalığa yatkınlık allellerini gösterirken, çift yıldız (**) koruyucu allelleri göstermektedir.

Tablo 4.3. HLA-A allellerinin sayıca dağılımı.

HLA-A allelleri	CVID n=65	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
01	10	7,7	73	12,2	0,5654	0,0779
02	32	24,6	127	21,2	1,3209	0,1895
03	14	10,8	86	14,3	0,6831	0,1549
11	11	8,5	39	6,5	1,3632	0,2568
23	4	3,1	16	2,7	1,1639	0,4909
24	20	15,4	105	17,5	0,8254	0,3086
25	0	0,0	3	0,5	1,1290	0,6350
26	9	6,9	35	5,8	1,2168	0,3781
29	2	1,5	16	2,7	0,5635	0,3481
30	9	6,9	22	3,7	2,0308	0,0770
31	2	1,5	6	1,0	1,5556	0,4318
32	8	6,2	27	4,5	1,4191	0,2694
33	0	0,0	13	2,2	0,3120	0,2080
36	0	0,0	1	0,2	2,2730	0,4530
66	1	0,8	0	0,0	9,2620	0,0860
68	6	4,6	28	4,7	0,9879	0,5983
69	2	1,5	2	0,3	4,7302	0,1472
74	0	0,0	1	0,2	2,2730	0,4530

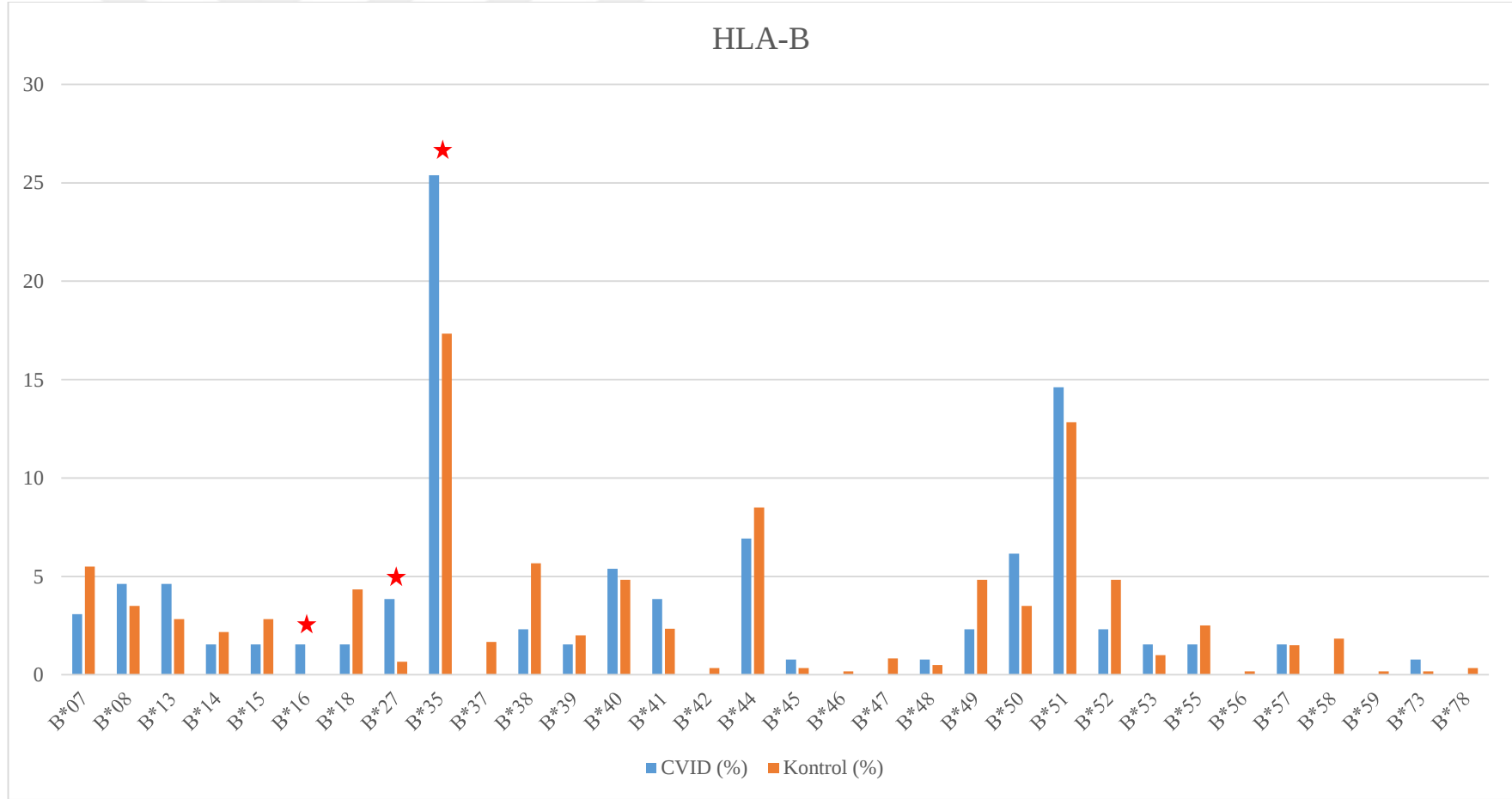


Şekil 4.1. HLA-A allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı alan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu için HLA-B allel dağılımları Tablo 4.4’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.2’de gösterilmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda B*16, B*27 ve B*35 alleleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur. Hasta grubunda B*16 allellinin bulunması sağlıklı kontrollere göre CVID fenotipinin görülme olasılığını 14,1 kat artırmaktadır. Bununla beraber CVID fenotipinin görülme olasılığı, B*27 allellinin bulunmasıyla 6,2 kat ve B*35 allellinin bulunmasıyla 1,9 kat artmaktadır (%95 GA).

Tablo 4.4. HLA-B allellerinin sayıca dağılımı

HLA-B allelleri	CVID n=65	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95GA)	p değeri
07	4	3,08	33	5,50	0,5306	0,1727
08	6	4,62	21	3,50	1,3511	0,3435
13	6	4,62	17	2,83	1,6929	0,2085
14	2	1,54	13	2,17	0,7009	0,4816
15	2	1,54	17	2,83	0,5285	0,3098
16	2	1,54	0	0,00	14,109	0,02*
18	2	1,54	26	4,33	0,3346	0,0932
27	5	3,85	4	0,67	6,1667	0,0109*
35	33	25,38	104	17,33	1,9435	0,0117*
37	0	0,00	10	1,67	0,401	0,3260
38	3	2,31	34	5,67	0,3786	0,0733
39	2	1,54	12	2,00	0,7619	0,5315
40	7	5,38	29	4,83	1,1278	0,4677
41	5	3,85	14	2,33	1,7024	0,2360
42	0	0,00	2	0,33	1,51	0,5530
44	9	6,92	51	8,50	0,7847	0,3392
45	1	0,77	2	0,33	2,3281	0,4457
46	0	0,00	1	0,17	2,273	0,4530
47	0	0,00	5	0,83	0,748	0,6280
48	1	0,77	3	0,50	1,5469	0,5453
49	3	2,31	29	4,83	0,4522	0,1417
50	8	6,15	21	3,50	1,8647	0,1210
51	19	14,62	77	12,83	1,1962	0,3268
52	3	2,31	29	4,83	0,4522	0,1417
53	2	1,54	6	1,00	1,5556	0,4318
55	2	1,54	15	2,50	0,6032	0,3896
56	0	0,00	1	0,17	2,273	0,4530
57	2	1,54	9	1,50	1,0265	0,6124
58	0	0,00	11	1,83	0,366	0,2820
59	0	0,00	1	0,17	2,273	0,4530
73	1	0,77	1	0,17	4,67	0,3248
78	0	0,00	2	0,33	1,51	0,5530



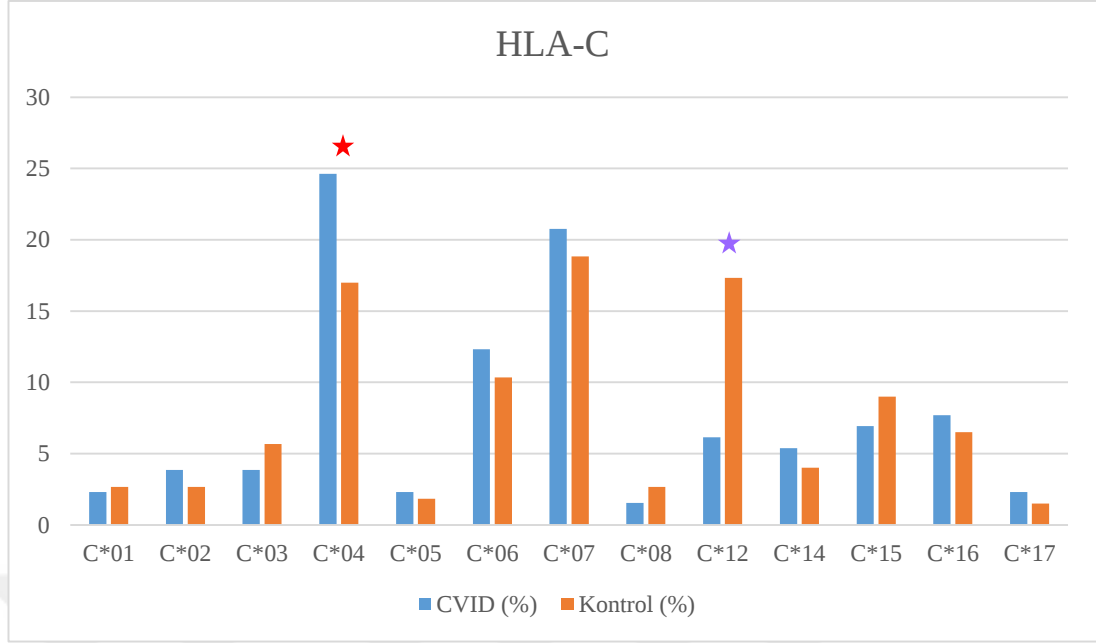
Şekil 4.2. HLA-B allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı alan hasta grubu ve sağlıklı kontroller için HLA-C lokusunun allel dağılımları Tablo 4.5’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil.4.3’de gösterilmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda, C*04 ve C*12 allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur. C*04 allelinin bulunması sağlıklı kontrollere göre CVID fenotipinin görülme olasılığını 1,88 kat artırmaktadır (%95 GA).

Bunun yanı sıra sağlıklı kontrollerde C*12 allelinin hasta grubuna göre daha yaygın gözlenmesi, CVID hastalığı için bu allelin koruyuculuğuna işaret etmektedir ($p=0,0001$; OR:0,26; %95 GA) .

Tablo 4.5. HLA-C allellerinin dağılımı.

HLA-C allelleri	CVID n=65	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95GA)	p değeri
01	3	2,3	16	2,7	0,8589	0,5526
02	5	3,8	16	2,7	1,4792	0,3118
03	5	3,8	34	5,7	0,6520	0,2689
04	32	24,6	102	17,0	1,8824	0,0159*
05	3	2,3	11	1,8	1,2713	0,4685
06	16	12,3	62	10,3	1,2535	0,2907
07	27	20,8	113	18,8	1,1758	0,3275
08	2	1,5	16	2,7	0,5635	0,3481
12	8	6,2	104	17,3	0,2645	0,0001**
14	7	5,4	24	4,0	1,3879	0,3037
15	9	6,9	54	9,0	0,7321	0,2723
16	10	7,7	39	6,5	1,2168	0,3674
17	3	2,3	9	1,5	1,5645	0,3631



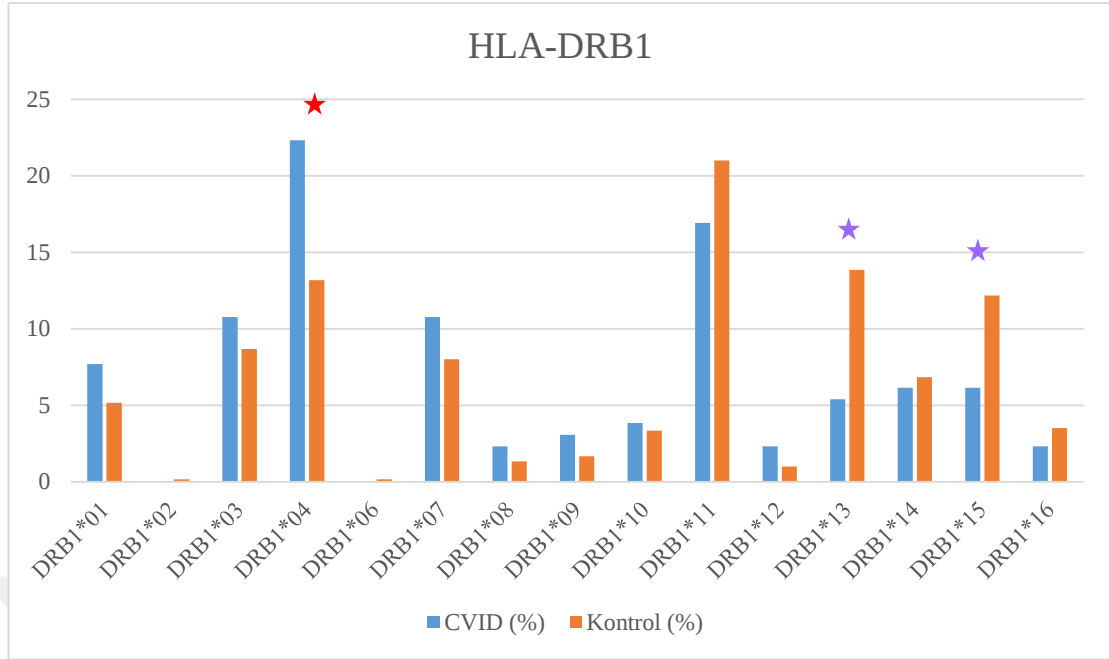
Şekil 4.3. HLA-C allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı alan hasta grubu ve sağlıklı kontroller için HLA-DRB1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.6’da detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.4’de gösterilmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda, DRB1*04, DRB1*13 ve DRB1*15 allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur. DRB1*04 allellinin bulunması sağlıklı kontrollere göre CVID fenotipinin görülme olasılığını 2,25 kat artırmaktadır (%95 GA).

Bunun yanı sıra sağlıklı kontrollerde DRB1*13 allellinin hasta grubuna göre daha yaygın gözlenmesi, CVID hastalığı için bu allelin koruyuculuğuna işaret etmektedir ($p=0,002$; OR:0,32; %95 GA). Benzer durum DRB1*15 alleli için de gözlenmiştir ($p=0,022$; OR:0,44; %95 GA).

Tablo 4.6. HLA-DRB1 allellerinin dağılımı.

HLA- DRB1 allelleri	CVID n=65	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95GA)	p değeri
01	10	7,7	31	5,2	1,5777	0,1692
02	0	0,0	1	0,2	2,2730	0,4530
03	14	10,8	52	8,7	1,3092	0,2625
04	29	22,3	79	13,2	2,2535	0,0033*
06	0	0,0	1	0,2	2,2730	0,4530
07	14	10,8	48	8,0	1,4412	0,1837
08	3	2,3	8	1,3	1,7661	0,3091
09	4	3,1	10	1,7	1,9016	0,2259
10	5	3,8	20	3,3	1,1667	0,4691
11	22	16,9	126	21,0	0,7065	0,1411
12	3	2,3	6	1,0	2,3710	0,2037
13	7	5,4	83	13,8	0,3155	0,0021**
14	8	6,2	41	6,8	0,8866	0,4766
15	8	6,2	73	12,2	0,4364	0,0215**
16	3	2,3	21	3,5	0,6429	0,3516



Şekil 4.4. HLA-DRB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı alan hasta grubu ve sağlıklı kontroller için HLA Sınıf II grubundan HLA- DQB1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.7’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil.4.5’de gösterilmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda, DQB1*0101, DQB1*0254, DQB1*0305, DQB1*0501, DQB1*0502 ve DQB1*0604 alleleri için $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde farklar bulunmuştur. DQB1*0101, DQB1*0254, DQB1*0305, DQB1*0501, DQB1*0502 allellerinin bulunması sağlıklı kontrollere göre CVID fenotipinin görülme olasılığını sırasıyla 14,11, 4,85, 4,08, 1,88 ve 2,73 kat artırmaktadır (%95 GA).

Bunun yanı sıra sağlıklı kontrollerde DQB1*0604 allellenin hasta grubuna göre daha yaygın gözlenmesi, CVID hastalığı için bu allelin koruyuculuğuna işaret etmektedir ($p=0,027$; OR:0,16; %95 GA).

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı alan hasta grubu ve sağlıklı kontroller için HLA Sınıf II grubundan HLA- DQA1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.8’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil. 4.6’da gösterilmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda, DQA1*0106, DQA1*0302, DQA1*0501, DQA1*0102 ve DQA1*0505 alleleri için $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde farklar bulunmuştur. DQA1*0106, DQA1*0302, DQA1*0501 allellerinin bulunması

sağlıklı kontrollere göre CVID fenotipinin görülme olasılığını sırasıyla 9,77, 4,22 ve 1,71 kat artırmaktadır (%95 GA).

Bunun yanı sıra sağlıklı kontrollerde DQA1*0102 allelinin hasta grubuna göre daha yaygın gözlenmesi, CVID hastalığı için bu allelin koruyuculuğuna işaret etmektedir ($p=0,001$; OR:0,35; %95 GA). Benzer durum DQA1*0505 alleli için de gözlenmiştir ($p=0,032$; OR:0,46; %95 GA).

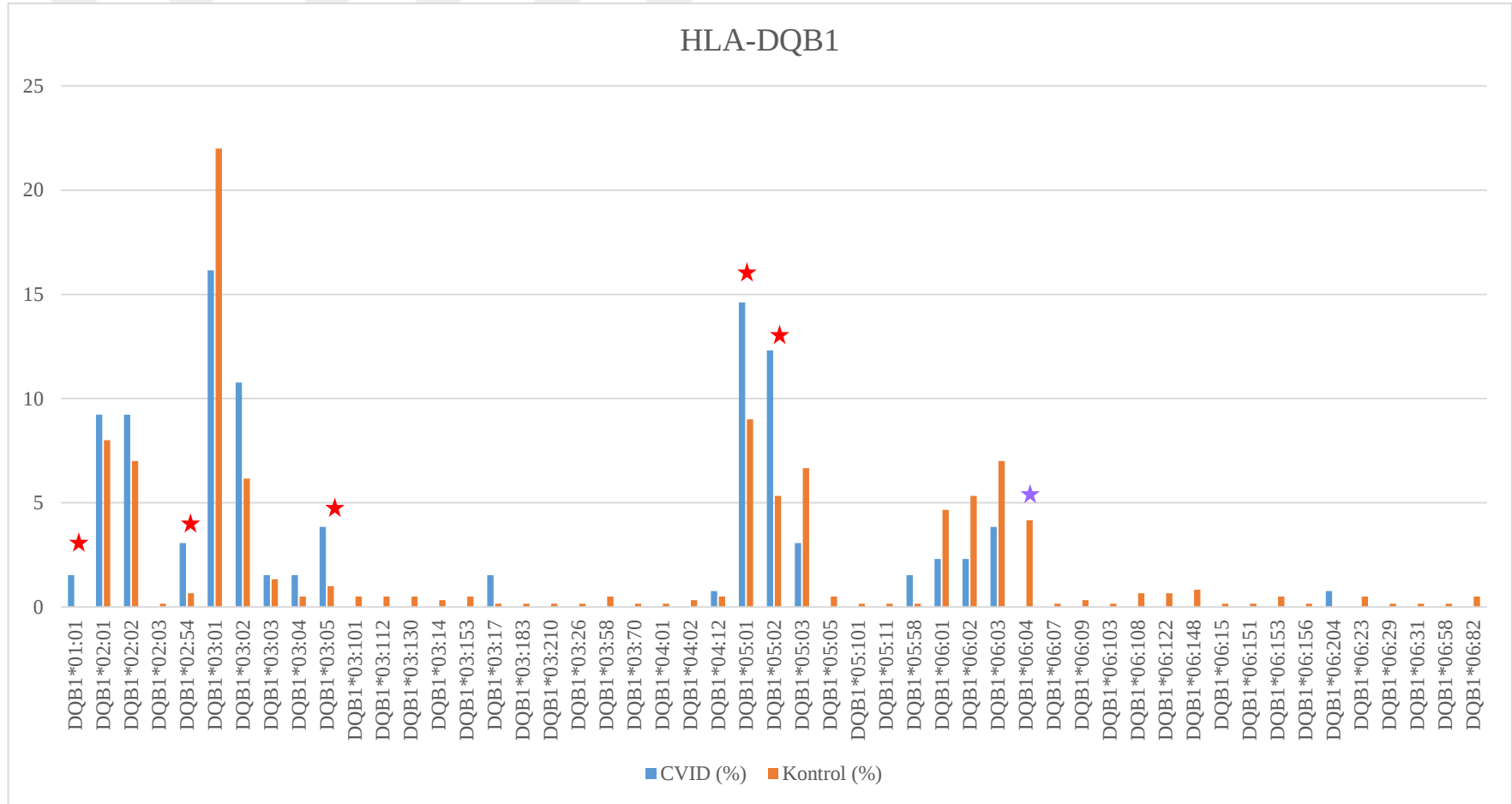
Tablo 4.7. HLA-DQB1 allellerinin dağılımı.

HLA-DQB1 allelleri	CVID n=65	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Ratio (95%GA)	p-değeri
0101	2	1,5	0	0,0	14,109	0,02*
0201	12	9,2	48	8,0	1,1887	0,3727
0202	12	9,2	42	7,0	1,3908	0,2298
0203	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
0254	4	3,1	4	0,7	4,8525	0,0366*
0301	22	16,9	132	22,0	0,6512	0,0854
0302	13	10,0	37	6,2	1,777	0,0799
0303	2	1,5	8	1,3	1,1587	0,5572
0304	2	1,5	3	0,5	3,1429	0,2177
0305	5	3,8	6	1,0	4,0833	0,0298*
03101	0	0,0	3	0,5	1,129	0,635
03112	0	0,0	3	0,5	1,129	0,635
03130	0	0,0	3	0,5	1,129	0,635
0314	0	0,0	2	0,3	1,51	0,553
03153	0	0,0	3	0,5	1,129	0,635
0317	2	1,5	1	0,2	9,4921	0,0831
03183	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
03210	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
0326	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
0358	0	0,0	3	0,5	1,129	0,635
0370	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
0401	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453

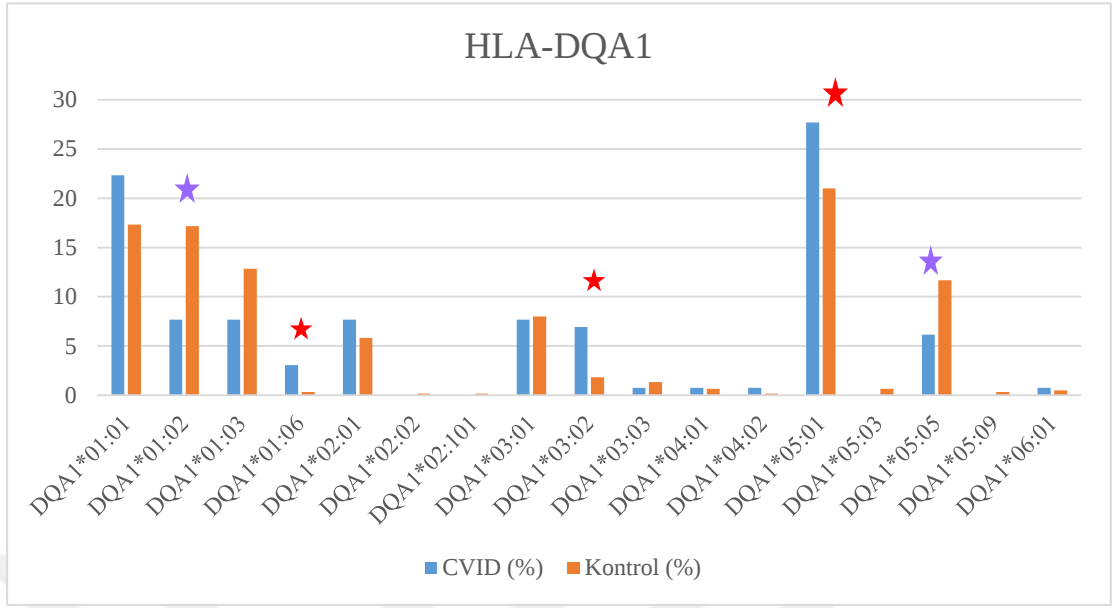
0402	0	0,0	2	0,3	1,51	0,553
0412	1	0,8	3	0,5	1,5469	0,5453
0501	19	14,6	54	9,0	1,8816	0,0331*
0502	16	12,3	32	5,3	2,7347	0,0039*
0503	4	3,1	40	6,7	0,4262	0,0741
0505	0	0,0	3	0,5	1,129	0,635
05101	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
0511	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
0558	2	1,5	1	0,2	9,4921	0,0831
0601	3	2,3	28	4,7	0,3084	0,0693
0602	3	2,3	32	5,3	0,4052	0,0961
0603	5	3,8	42	7,0	0,5119	0,1173
0604	0	0,0	25	4,2	0,161	0,027**
0607	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
0609	0	0,0	2	0,3	1,51	0,553
06103	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
06108	0	0,0	4	0,7	0,9	0,701
06122	0	0,0	4	0,7	0,9	0,701
06148	0	0,0	5	0,8	0,747	0,628
0615	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
06151	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
06153	0	0,0	3	0,5	1,129	0,635
06156	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
06204	1	0,8	0	0,0	9,262	0,086
0623	0	0,0	3	0,5	1,129	0,635
0629	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
0631	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
0658	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
0682	0	0,0	3	0,5	1,129	0,635

Tablo 4.8.HLA-DQA1 allellerinin dağılımı.

HLA-DQA1 allelleri	CVID n=65	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Ratio (95% CI)	p-değeri
0101	29	22,3	104	17,3	1,518	0,086
0102	10	7,7	103	17,2	0,348	0,001**
0103	10	7,7	77	12,8	0,527	0,051
0106	4	3,1	2	0,3	9,770	0,010*
0201	10	7,7	35	5,8	1,377	0,261
0202	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
02101	0	0,0	1	0,2	2,273	0,453
0301	10	7,7	48	8,0	0,955	0,536
0302	9	6,9	11	1,8	4,222	0,003*
0303	1	0,8	8	1,3	0,570	0,503
0401	1	0,8	4	0,7	1,156	0,627
0402	1	0,8	1	0,2	4,672	0,325
0501	36	27,7	126	21,0	1,714	0,034*
0503	0	0,0	4	0,7	0,900	0,701
0505	8	6,2	70	11,7	0,461	0,032**
0509	0	0,0	2	0,3	1,510	0,553
0601	1	0,8	3	0,5	1,547	0,545



Şekil 4.5. HLA-DQB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.



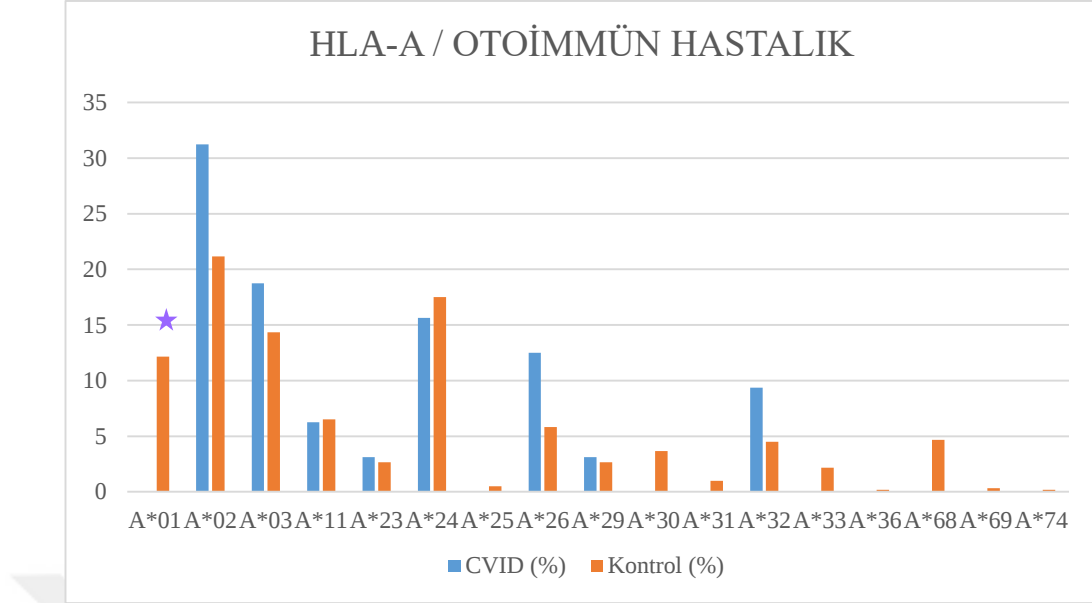
Şekil 4.6. HLA-DQA1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı almış otoimmün bulgulara sahip 16 hasta ve 300 sağlıklı kontrol grubu için HLA-A lokusunun allel dağılımları Tablo 4.9'da detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil.4.9'de gösterilmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda A*01 alleli için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur.

Sağlıklı kontrollerde A*01 allelinin hasta grubuna göre daha yaygın gözlenmesi, CVID hastalığı için bu allelin koruyuculuğuna işaret etmektedir ($p=0,049$; OR:0,181; %95 GA).

Tablo 4.9. HLA-A allellerinin dağılımı.

HLA-A allelleri	CVID n=16	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Ratio (95%GA)	p-değeri
01	0	0,00	73	12,17	0,1812	0,0485**
02	10	7,69	127	21,17	2,2703	0,0927
03	6	4,62	86	14,33	1,493	0,3070
11	2	1,54	39	6,50	0,956	0,6555
23	1	0,77	16	2,67	1,1833	0,5963
24	5	3,85	105	17,50	0,8442	0,4951
25	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2527
26	4	3,08	35	5,83	2,5238	0,1203
29	1	0,77	16	2,67	1,6136	0,4958
30	0	0,00	22	3,67	0,7136	0,6020
31	0	0,00	6	1,00	2,479	0,3740
32	3	2,31	27	4,50	2,3333	0,1854
33	0	0,00	13	2,17	1,2101	0,5888
36	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
68	0	0,00	28	4,67	0,5538	0,4808
69	0	0,00	2	0,33	5,8627	0,2076
74	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599

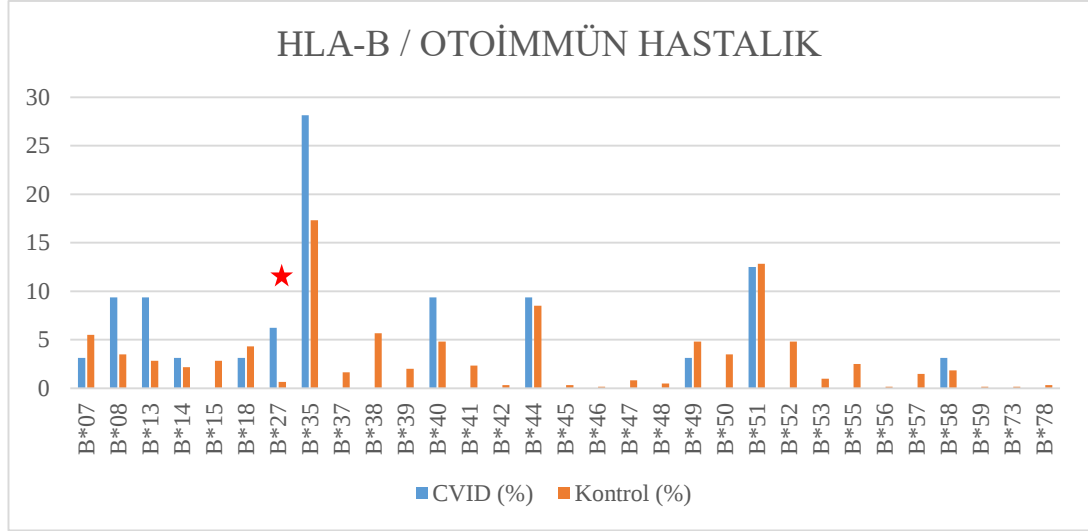


Şekil 4.7. Otoimmün bulguları olan hasta grubu ve kontrollerde HLA-A allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı almış otoimmün bulgulara sahip hasta grubu ve sağlıklı kontroller için HLA-B lokusunun allel dağılımları Tablo 4.10’da detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil.4.8’de gösterilmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda B*27 alleli için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur. Otoimmün bulgulara sahip hasta grubunda B*27 allellinin bulunması sağlıklı kontrollere göre CVID fenotipinin görülme olasılığını 10,57 kat artırmaktadır (%95 GA).

Tablo 4.10. HLA-B allellerinin dağılımı.

HLA-B allelleri	CVID n=16	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Ratio (95%GA)	p-değeri
07	1	3,13	33	5,50	0,5393	0,4687
08	3	9,38	21	3,50	3,0659	0,1118
13	3	9,38	17	2,83	3,8416	0,0714
14	1	3,13	13	2,17	1,4718	0,5244
15	0	0,00	17	2,83	0,9281	0,7098
18	1	3,13	26	4,33	0,7026	0,5949
27	2	6,25	4	0,67	10,5714	0,0320*
35	9	28,13	104	17,33	2,4231	0,0708
37	0	0,00	10	1,67	1,5561	0,5070
38	0	0,00	34	5,67	0,4487	0,3755
39	0	0,00	12	2,00	1,3077	0,5631
40	3	9,38	29	4,83	2,1565	0,2127
41	0	0,00	14	2,33	1,1255	0,6130
42	0	0,00	2	0,33	5,8627	0,2076
44	3	9,38	51	8,50	1,1267	0,5354
45	0	0,00	2	0,33	5,8627	0,2076
46	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
47	0	0,00	5	0,83	2,902	0,3358
48	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528
49	1	3,13	29	4,83	0,623	0,5390
50	0	0,00	21	3,50	0,7487	0,6229
51	4	12,50	77	12,83	0,9654	0,6082
52	0	0,00	29	4,83	0,5333	0,4622
53	0	0,00	6	1,00	2,479	0,3740
55	0	0,00	15	2,50	1,0515	0,6359
56	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
57	0	0,00	9	1,50	1,7176	0,4766
58	1	3,13	11	1,83	1,7515	0,4700
59	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
73	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
78	0	0,00	2	0,33	5,8627	0,2076



Şekil 4.8. Otoimmün bulguları olan hasta grubu ve kontrollerde HLA-B allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında otoimmün bulgulara sahip hasta grubunda HLA-C allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır (Tablo 4.11).

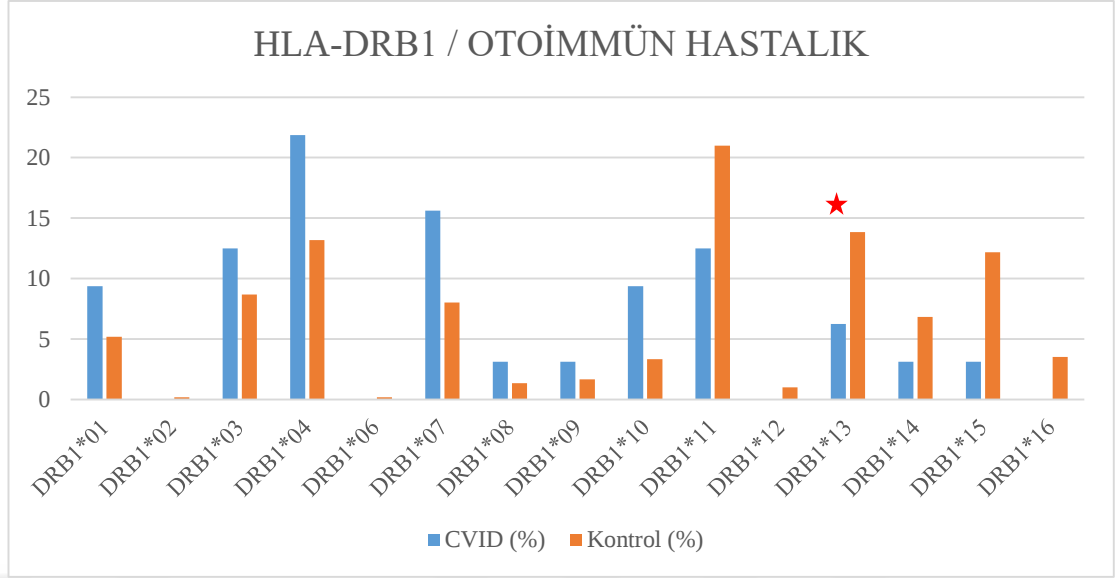
Tablo 4.11. HLA-C allellerinin dağılımı.

HLA-C allelleri	CVID n=16	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Ratio (95%GA)	p-değeri
01	0	0,0	16	2,67	0,9862	0,7317
02	1	3,1	16	2,67	1,1833	0,5963
03	2	6,3	34	5,67	1,1176	0,5643
04	8	25,0	102	17,00	1,9412	0,1494
05	1	3,1	11	1,83	1,7515	0,4700
06	3	9,4	62	10,33	0,8859	0,5748
07	6	18,8	113	18,83	0,9929	0,6060
08	1	3,1	16	2,67	1,1833	0,5063
12	3	9,4	104	17,33	0,4349	0,1485
14	0	0,0	24	4,00	0,6518	0,5599
15	4	12,5	54	9,00	1,5185	0,3346
16	3	9,4	39	6,50	1,5440	0,3595
17	0	0,0	9	1,50	1,7176	0,4766

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı almış otoimmün bulgulara sahip hasta grubu ve sağlıklı kontroller için HLA-DRB1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.12’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde dağılımlarının oranları Şekil.4.9’da gösterilmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda DRB1*13 alleli için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur. Otoimmün bulgulara sahip hasta grubunda DRB1*13 allelinin bulunması sağlıklı kontrollere göre CVID fenotipinin görülme olasılığını 2,24 kat artırmaktadır (%95 GA).

Tablo 4.12. HLA-DRB1 allellerinin dağılımı.

HLA-DRB1 allelleri	CVID n=16	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Ratio (95%GA)	p-değeri
01	3	9,4	31	5,17	2,0025	0,2429
02	0	0,0	1	0,17	8,8235	0,1599
03	4	12,5	52	8,67	1,5897	0,3092
04	7	21,9	79	13,17	2,1758	0,1106
06	0	0,0	1	0,17	8,8235	0,1599
07	5	15,6	48	8,00	2,3864	0,1102
08	1	3,1	8	1,33	2,4333	0,3773
09	1	3,1	10	1,67	1,9333	0,4406
10	3	9,4	20	3,33	3,2308	0,1009
11	4	12,5	126	21,00	0,4603	0,1381
12	0	0,0	6	1,00	2,4790	0,3740
13	2	6,3	83	13,83	2,2410	0,0422*
14	1	3,1	41	6,83	0,4211	0,3455
15	1	3,1	73	12,17	0,2073	0,0771
16	0	0,0	21	3,50	0,7487	0,6229



Şekil 4.9. Otoimmün bulguları olan hasta grubu ve kontrollerde HLA-DRB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı almış otoimmün bulgulara sahip hasta grubu ve sağlıklı kontroller için HLA-DQB1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.13’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil.4.10’da gösterilmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda DQB1*0254 ve DQB1*0302 allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur. Otoimmün bulgulara sahip hasta grubunda DQB1*0254 allellinin bulunması sağlıklı kontrollere göre CVID fenotipinin görülme olasılığını 10,57 kat artırmaktadır. Bununla beraber CVID fenotipinin görülme olasılığı, DQB1*0302 allellinin bulunmasıyla 4,27 kat artmaktadır (%95 GA).

Tablo 4.13. HLA-DQB1 allellerinin dağılımı.

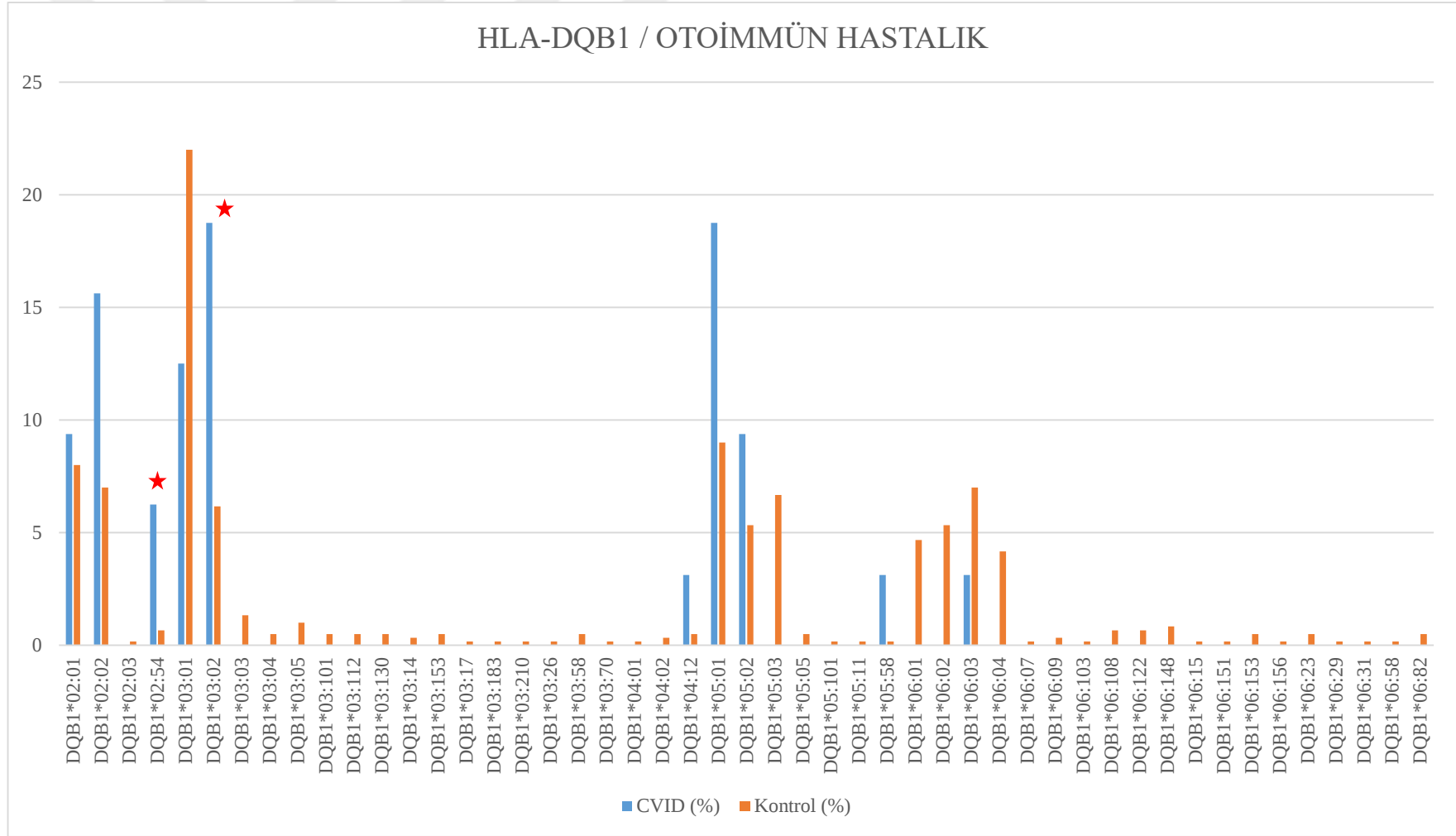
HLA-DQB1 allelere	CVID n=16	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Ratio (95%GA)	p-değeri
0201	3	9,38	48	8,00	1,2115	0,493
0202	5	15,63	42	7,00	2,7922	0,0715
0203	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0254	2	6,25	4	0,67	10,5714	0,032*
0301	4	12,50	132	22,00	0,4242	0,1064
0302	6	18,75	37	6,17	4,2649	0,0125*
0303	0	0,00	8	1,33	1,915	0,4443
0304	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528
0305	0	0,00	6	1,00	2,479	0,374
03101	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528
03112	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528
03130	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528
0314	0	0,00	2	0,33	5,8627	0,2076
03153	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528
0317	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
03183	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
03210	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0326	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0358	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528
0370	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0401	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0402	0	0,00	2	0,33	5,8627	0,2076
0412	1	3,13	3	0,50	6,6	0,1884
0501	6	18,75	54	9,00	2,7333	0,061
0502	3	9,38	32	5,33	1,9327	0,2553
0503	0	0,00	40	6,67	0,3745	0,2872
0505	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528
05101	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0511	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599

0558	1	3,13	1	0,17	19,9333	0,098
0601	0	0,00	28	4,67	0,5538	0,4809
0602	0	0,00	32	5,33	0,4795	0,4087
0603	1	3,13	42	7,00	0,4095	0,3318
0604	0	0,00	25	4,17	0,6244	0,5396
0607	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0609	0	0,00	2	0,33	5,8627	0,2076
06103	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
06108	0	0,00	4	0,67	3,4941	0,2955
06122	0	0,00	4	0,67	3,4941	0,2955
06148	0	0,00	5	0,83	2,902	0,3358
0615	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
06151	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
06153	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528
06156	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0623	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528
0629	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0631	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0658	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0682	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528

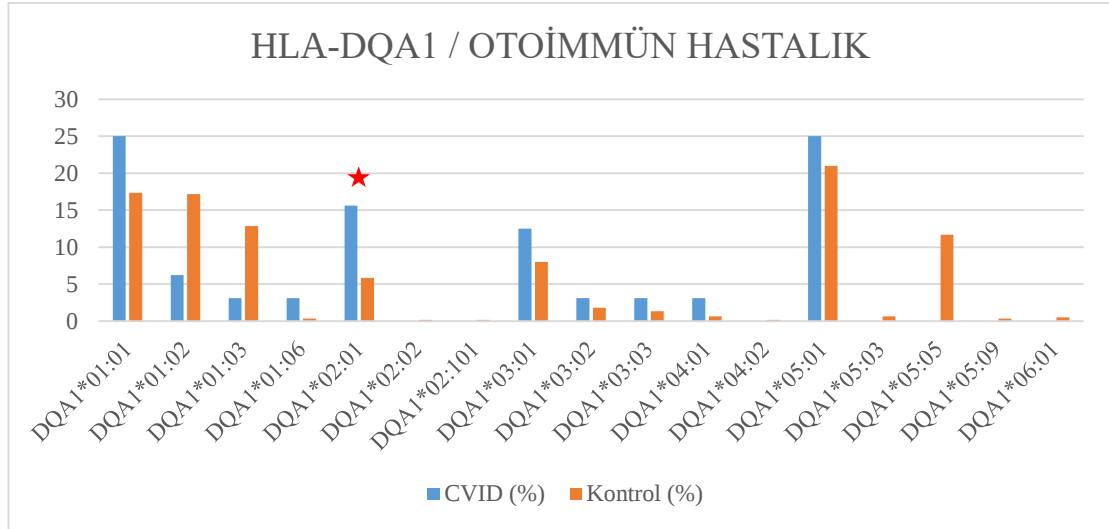
Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı almış otoimmün bulgulara sahip hasta grubu ve sağlıklı kontroller için HLA-DQA1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.14’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil.4.11’de gösterilmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda DQA1*0201 allelli için $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur. Otoimmün bulgulara sahip hasta grubunda DQA1*0201 allellinin bulunması sağlıklı kontrollere göre CVID fenotipinin görülme olasılığını 3,44 kat artırmaktadır.

Tablo 4.14. HLA-DQA1 allellerinin dağılımı.

HLA-DQA1 allelleri	CVID n=16	CVID (%)	Kontrol n=300	Kontrol (%)	Odds Ratio (95%GA)	p-değeri
0101	8	25,00	104	17,33	1,8846	0,1629
0102	2	6,25	103	17,17	0,2732	0,0557
0103	1	3,13	77	12,83	0,1931	0,0621
0106	1	3,13	2	0,33	9,9333	0,1447
0201	5	15,63	35	5,83	3,4416	0,0383*
0202	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
02101	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0301	4	12,50	48	8,00	1,75	0,2596
0302	1	3,13	11	1,83	1,7515	0,47
0303	1	3,13	8	1,33	2,4333	0,3773
0401	1	3,13	4	0,67	4,9333	0,2301
0402	0	0,00	1	0,17	8,8235	0,1599
0501	8	25,00	126	21,00	1,381	0,3519
0503	0	0,00	4	0,67	3,4941	0,2955
0505	0	0,00	70	11,67	0,1914	0,0582
0509	0	0,00	2	0,33	5,8627	0,2076
0601	0	0,00	3	0,50	4,3824	0,2528



Şekil 4.10. Otoimmün bulguları olan hasta grubu ve kontrollerde HLA-DQB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.



Şekil 4.11. Otoimmün bulguları olan hasta grubu ve kontrollerde HLA-DQA1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

- ★ Hastalığa yatkınlıkla giden HLA gen lokusları.
- ★ Koruyucu allelller.

Gastrointestinal tutulumu olan CVID tanılı 31 hastanın HLA-DQB1 ve HLA-DQA1 haplotip frekansları (HF) değerlendirilmiştir (Tablo 4.7). GİS tutulumu olan ve olmayan CVID grupları ve sağlıklı kontroller arasında DQ2 ve DQ8 haplotipleri $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır. Bunun yanı sıra GİS tutulumu olan 31 hastanın 4'ü çölyak hastalığıyla takip edilmektedir. Bu 4 hastanın 3'ünde DQ8 pozitif bulunmuştur.

Tablo 4.15. GİS tutulumu olan ve olmayan hasta gruplarının ve sağlıklı kontrollerin DQ2 ve DQ8 haplotip sıklıkları.

DQ Allelleri Haplotip Frekansları	DQ8+	DQ2+	DQ2+/DQ8+
HF (GİS +)	0,16	0,19	0,29
HF (GİS -)	0,09	0,15	0,24
HF (KON)	0,10	0,18	0,28

5. TARTIŞMA

Sık görülen değişken immün yetmezlik, sinopulmoner enfeksiyonlara yatkınlık, hipogammaglobulinemiye ve aşı yanıtlarına eksiklik ile karakterize klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur (78). CVID'nin immünolojik ve klinik heterojenliği, altta yatan hastalığa neden olan mekanizmaların, genetik bozuklukların ve klinik olarak ilişkili prognostik faktörlerin araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Sık görülen değişken immün yetmezlik, genel olarak karmaşık bir poligenik ve multifaktöriyel etiyolojiye sahiptir. Hastaların ancak %10'unda monogenik genetik eksiklikler tanımlanabilmiştir. Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber toplumlar arasındaki prevalansın değişkenliği ve akraba evliliği olan ailelerde ortak fenotip-genotip korelasyonlarının görülmesi, hastalığa duyarlı belirli gen bölgelerine işaret etmektedir.

Yeni nesil dizileme yöntemleri ile hastalıktan sorumlu bazı genler gösterilmiş olup, olguların çoğunda genetik neden henüz bilinmemektedir. HLA alleleri çeşitli hastalıklarla birliktelik göstermekte ve rölatif risk hesaplamaları yapılmaktadır. CVID ile HLA doku allelerinin ilişkisi genetik bir yatkınlığı gösterebilir. Literatürde çeşitli toplumlarda farklı bulgular elde edilmiştir. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalar sonucu bazı allellerin spesifik olarak belirli hastalıklar ile ilişkili bulunduğu görülmüştür. Ankilozan Spondilit hastalarının % 80-85'inde HLA-B27 alleli bulunmaktadır (79). Bunun yanı sıra Behçet hastalığı HLA-B*52 ile, narkolepsi HLA-DQB1*0602 ile ve Romatoid Artrit HLA-DRB1*04 ile yüksek oranda anlamlı bir ilişki göstermektedir (80–82).

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı almış 65 hastalık serimizde HLA-A allelerinde sağlıklı kontrollerle anlamlı ilişkiler bulunmamıştır. Barton (83) ve arkadaşlarının yaptığı CVID'li 114 hasta vakası içeren bir kohortta, A*01, A*02 ve A*24 allel sıklıkları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. CVID tanısı almış 16 hasta ve 85 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı Amanzadeh (84) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HLA-A2 ($p<0.2$) ve A33 ($p<0.001$) alleleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak sık bulunmuştur. Cossa (85) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Birdshot Retinokoroidopati hastalığı ile birlikte seyreden tek bir CVID vakasında

HLA-A29 negatif olarak gösterilmiştir. Daha önce literatürde bu bulgularla uyumlu 2 vaka daha tanımlanmıştır.

Çalışmamızda, HLA Sınıf I içerisinde yer alan B*16, B*27 ve B*35 alelleri sağlıklı Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında daha sık olarak saptanmıştır ($p<0.05$). İlginç olarak B*27 ankilozan spondilit hastalarında önemli oranda pozitif bulunmaktadır. Çalışmamızda saptanan B*35, Barton (83) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CVID hastalarında kendi kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Aynı çalışmada B*14, B*15, B*40 ve B*49 allel frekansları anlamlı olarak daha fazla gösterilmiştir.

Johnston (86) ve arkadaşlarının normal serum Ig seviyelerine sahip tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan 62 hastasının, CVID tanısı alan 60 hasta ve sağlıklı kontroller ile yapılan karşılaştırılmalı çalışması sonucu B44 alleli her iki grup içinde önemli derecede anlamlılık göstermiştir. Bu açıdan HLA-B44 alleli normal serum Ig düzeylerinin varlığında bile tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına karşı yatkınlıkla seyredebilir. Bizim çalışmamızda B44 alleli için anlamlı sonuçlar bulunmamıştır.

Salzer (87) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, TACI mutasyonu saptanan 13 hastanın 9'unda B*8, 6'sında B*44 alelleri anlamlı bulunmuştur. Bizim genel çalışmamızda bu alellerin anlamlı yüksekliği gösterilmemiştir. CVID tanısı alan 65 hastalık kohortumuzda 2 hastada TACI mutasyonu saptanmış olup, bu hastalarda B*8 ve B*44 alelleri saptanmamıştır.

Waldrep (88) ve arkadaşlarının CVID tanısı alan 64 hastalık çalışmasında TACI mutasyonu ile HLA-B alelleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda C*04 allel sıklığında sağlıklı kontrollere göre anlamlı sonuçlar bulduk. C*12 allelinin sağlıklı kontrollerde anlamlı oranda yüksek bulunup, hasta grubumuzda görülmemesi 'koruyucu allel' varlığına işaret etmektedir. Bu bulgular ile ilgili literatürde herhangi bir veri saptanmamıştır.

HLA Sınıf II alelleri değerlendirildiğinde DRB1*04 alleli kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2,3 kat anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). İran'da yapılan CVID tanısı alan 15 hastalık bir çalışmada da DRB1*04 alleli, yüksek sıklıkta saptanmıştır. Coğrafi yakınlık bu benzer bulgularla ilişkili olabilir. Yine aynı

çalışmada DRB1*11 alleli hasta grubunda yüksek olarak bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda hem hasta hem de sağlıklı kontrol grubumuzda bu allel sık olarak saptanmıştır (Odds = 0,7). Dolayısıyla çalışmamızda, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı bir yükseklik gözlemlenmemiştir. Çalışmamızda DRB1*13 ve DR1B*15 allelleri bu hastalık grubu için koruyucu allel olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmada, HLA Sınıf II allellerinden DQB1*0101, DQB1*0254, DQB1*0305, DQB1*0501 ve DQB1*0502 alleleri için kontrol grubuna göre yüksek bir sıklık gösterilmiştir ($p<0.05$). DQA1*0106, DQA1*0302 ve DQA1*0501 allel sıklıkları anlamlı şekilde artmıştır. İran grubunun yaptığı çalışmada, DQB1 ve DQA1 lokusları için DQB1*0302 ($p=0.047$) ve DQA1*03011 ($p=0.001$) vakalarda yüksek sıklıkta saptanmıştır (89).

DQB1*0604, DQA1*0201 ve DQA1*0505 allelleri hasta grubunda gözlemlenmezken, sağlıklı kontrollerde görülmesi, bu allellerin koruyucu allel olduğunu göstermektedir. İran çalışmasında DRB1*301, DRB1*07, DQB1*0201 ve DQA1*0201 allelleri ile CVID arasında negatif bir ilişkili bulunmuştur (89). Bu koruyucu allellerin varlığının sağlıklı popülasyonda hastalığa karşı direnç sağladığı düşünülmektedir.

MHC Sınıf II allel grubu içinde yer alan DQB1*02-DQA1*05 (DQ2) ve DQB1*0302-DQA1*03 (DQ8) haplotipleri çölyak hastalığı bulunanlarda tanıya yardımcı ek bir genetik faktördür (40). Bu hastaların %90'ında DQ2 pozitif olarak bulunmaktadır. Çalışmamızda CVID tanısı alan 65 hasta, GİS tutulumu olan 34 hasta ve GİS tutulumu olmayan 31 hasta olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. 2 grup arasında DQ2 ve DQ8 için yapılan haplotip frekans sonuçları anlamlı bulunmamıştır. (GİS+ HF:0,29, GİS- HF:0,24). Aynı zamanda 300 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında hem GİS tutulumu olan hem de olmayan grup arasında önemli bir fark gözlemlenmemiştir (HF:0,28). Bunun nedeni örneklem grubumuzda yalnızca çölyak hastalığı bulunan hastalar yerine tüm GİS bulgularına (inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolit, gastrit, splenomegali, ishal, hepatosplenomeli, invajinasyon) sahip CVID tanılı hastaların bulunması yer alması olabilmektedir.

Gastrointestinal sistem tutulumu olan 31 hasta ile yaptığımız çalışmada 4 hasta çölyak tanısı almıştır. Bu 4 hastanın 3'ünde DQ8 + bulunmuştur (%75). Tortora (90)

ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HLA DQ2/DQ8 + bulunan ve intestinal semptomlarla başvuran CVID tanılı 10 hastanın 2'sinde çölyak hastalığı bulunmaktadır. CVID tanısı alan hastalarda DQ2 ve DQ8 pozitifliği olası çölyak hastalığına işaret edebilir. Bu nedenle, DQ2 ve DQ8 pozitifliği olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Venhoff (91) ve arkadaşlarının araştırdığı CVID tanısı konmuş 250 hastayı kapsayan serisinde 20 hasta çölyak hastalığına benzeyen bir klinik fenotip ile izlenmiştir. Bu hastaların 4'ünde HLA DQ2 veya DQ8 gruplarının pozitifliği görülmüştür. Glutensiz diyet uygulayan, çölyak hastalığı ile ilişkili yüksek riskli bulunan HLA alleleri taşıyan 4 hastanın 2'sinde klinik ve histolojik bir yanıt alınmıştır. Geriye kalan 2 hasta glutensiz diyetle uyum göstermediği için yanıtlar değerlendirilememiştir.

Biagi (39) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada duodenal mukoza atrofisi olan CVID tanılı 11 hastanın 3'ünde çölyak hastalığı tanımlanmıştır. Bu 3 hastanın 2'sinde DQ2 veya DQ8 haplotipleri pozitif bulunmuştur. Çalışma grupları arasında HLA haplotipleri açısından farklı sonuçlar rapor edilmektedir.

Çalışmamızda literatürde belirtilen en yaygın haplotip frekanslarında bakılmıştır. Barton (83) ve arkadaşlarının HLA Sınıf I allelleri ile yaptığı çalışmada yüksek sıklık gösteren A*01-B*08, A*02-B*44 ve A*03-B*07 haplotipleri bizim çalışmamızda anlamlı bulunmamış olup, sadece 2 (%12,5) hastada bu haplotipler görülmüştür.

Amanzadeh (89) ve arkadaşlarının CVID tanısı alan 15 hastalık çalışmasında HLA Sınıf II haplotiplendirilmesi yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre DRB1*04-DQB1*03011-DQA1*03011 ve DRB1*11-DQB1*03011-DQA1*0505 haplotip frekansları anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu haplotipler için anlamlı sonuçlar gösterilmemiştir. İran'da yapılan çalışmada DRB1 ve DQA1'in birlikteliğine bakıldığında, DRB1*04-DQB1*03011 ve DRB1*11-DQB1*0505 haplotiplerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaklaşık 4 kat daha anlamlı sonuçlar göstermiştir (89). Sağlıklı kontroller ile yapılan çalışmamızda, gösterilen bu haplotipler için anlamlı sonuçlar bulunmamıştır.

Güneydoğu ABD'de yapılan bir çalışmada, genel popülasyona göre selektif IgA eksikliği ve CVID tanısı almış hastalarda DQB1*0201-DR3-B8-A1 ve

DQB1*0201-DR7-B44-A29 haplotipleri görülmektedir (92). Çalışmamızda bu haplotip grubu ile uyumlu bir sonuç bulunmamaktadır. Farklı etnik grupların, kendi toplumuna özgü gen havuzuna sahip olması nedeni ile farklı toplumlarda, farklı haplotipler, farklı sıklıklar saptanmaktadır.

CVID'li hastalarda gastrointestinal semptomlar veya intestinal lezyonlar sıklıkla görülmektedir. Gastrointestinal semptomların büyük bir kısmından enfeksiyöz ajanlar (özellikle *G.lambria*) sorumludur. Ancak enfeksiyöz ajanların oluşturduğu klinik tablolar dışlandığında intestinal lezyonlar; lenfoid nodüler hiperplazi, villöz atrofi ve çölyak hastalığı gibi çeşitli non-enfeksiyöz nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Hipogammaglobulineminin bir parçası olarak, çoğu CVID'li hasta, plazmada otoantikorlar üretmemektedir. Bu nedenle tanıda kullanılan antigliadin, antiendomisyum ve anti doku transglutaminaz IgA ve IgG antikorlarının yokluğu çölyak hastalığını dışlamak için yetersizdir. Çünkü bu laboratuvar verileri, altta yatan immün yetmezliğe bağlı olabilir. CVID hastalarında çölyak hastalığı tanısını doğrulamak için kesin tanı kriteri gluten içermeyen diyetle verilen histolojik yanıtıdır. Bununla birlikte, HLA Sınıf II lokusunda bulunan DQA1 ve DQB1 haplotipleri, çölyak benzeri histopatolojisi olan CVID'li bir hastasının glutensiz diyet ile test edilmesinin seçilmesinde yararlı olabilecektir.

Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı almış 65 hastalık çalışmamızda, 16 hastada otoimmün bulgular saptanmıştır. HLA Sınıf I içinde bulunan A*01 allelinin hasta grubuna göre sağlıklı kontrol grubunda daha yaygın gözlenmesi CVID hastalığı için bu allelin koruyuculuğuna işaret etmektedir (OR:10,6). Daha önce literatürde bu allel için koruyuculuk bildirilmemiştir. Bettencourt (93) ve arkadaşlarının otoimmün hastalığı bulunan 1228 hasta serili çalışmasında, HLA-DRB1*13 alleli ile SLE, psoriasis, romatoid artrit ve sistemik skleroz (sırasıyla % 18,3,% 19,3,% 16,3 ve % 11,9'a karşı, kontrollerde% 29,8) arasında tutarlı bir negatif ilişki gözlenmiştir. Otoimmün hastalık grubunda yer alan ankilozan spondilit ve Behçet hastalığının HLA allelleri ile olan etkileşimleri daha önce bildirilmiştir (79,82). Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, HLA-B*27 anklioan spondilit hastalığında, HLA-B*51 ise Behçet hastalığında yüksek bir allel frekansı göstermiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak otoimmün bulgulara sahip hastalarda HLA-B*27 alleli yüksek bir allel sıklığı göstermiştir. B*27 alleli gösteren CVID tanısı

almış hastalar olası otoimmün hastalıklar açısından dikkatle izlenmelidir. HLA Sınıf I içinde bulunan HLA-C allellerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı sonuçlar bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda, otoimmün bulguları bulunan hastaların HLA Sınıf II allelleri değerlendirildiğinde, HLA-DRB1*13 allel frekansı sağlıklı kontrollere göre daha fazla oranda gösterilmiştir ($p<0,05$). Yayınlanan başka serilerde DRB1*13 allelinin otoimmün hastalıklar üzerine koruyucu etkisi gösterilmiştir (94). Romatoid artrit hastalarında HLA-DRB1*0401 ve HLA-DRB1*0404 allelleri hastalıkla ilişkili olarak literatürde belirtilmiştir (95). DRB1 prevalansı için etnik gruplar arasında farklılıklar bildirilmiştir (96). Asya kökenli toplumlarda RA hastalarında DRB1*0405 alleli en sık görülen allel iken, yerli Amerikan kökenli RA hastalarında DRB1*1402 alleli hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Otoimmün bulgusu bulunan 16 hastalık çalışmamızda DRB1*04 allellerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir sıklık gözlenmemiştir.

Çalışmamızda DQB1*0254 ve DQB1*0302 allelleri otoimmün bulguları bulunan 16 hastada yüksek bir allel frekansı göstermiştir. DQA1*0201 alleli kontrol grubuna göre 3,4 kat daha yüksek bulunmuştur. Tung (97) ve arkadaşlarının T1D'i bulunan 104 hasta ile yaptığı bir çalışmada DRB1*0301-DQB1*0201, DRB1*0405-DQB1*0401 ve DRB1*0901-DQB1*0303 haplotipleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseklik göstermiştir. Bizim çalışmamızda otoimmün bulgusu olan 3 (%18,75) hastada DRB1*03-DQB1*02 haplotipi saptanmıştır.

Bu çalışmada CVID ile ilişkili olabilecek 13 allel tanımlanmıştır. Bunların 4 tanesi daha önce literatürde bildirilmiştir. Ayrıca koruyucu allel olarak düşünülen 6 allel bildirilmiştir. Farklı etnik gruplarda, farklı allellerin hastalıkla ilişkili bulunmasının nedeni, popülasyonlar arasındaki gen havuzunda bulunan çeşitlilikten kaynaklanabilir. Elde edilen veriler, hastalığın tanısını destekleyici bulgular vermekte ve hastalığın genetik temeline yönelik ipuçları sergilemektedir. Sonuç olarak, HLA lokuslarının CVID ile birliktelikleri genetik yatkınlığa işaret edebildiği gibi gelişecek komplikasyonlar açısından da ipuçları verebilecektir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Sık görülen değişken immün yetmezlik (CVID) heterojen bir hastalık olup, hastaların ancak %10'unda monogenik bir neden saptanabilmektedir. Bu hastalık ile ilişkili genetik çalışmaların, hastalık hakkındaki bilgilere katkı sağlayacağı düşünülmektedir.
2. Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı almış olan hastalarda HLA-A,-B,-C –DRB1,-DQB1 ve –DQA1 allellerinin analizleri bu amaca yönelik olarak gerçekleştirilmiştir.
3. Bu çalışmada HLA-A allellerinde sağlıklı kontrol grubuna göre belirli bir allel grubunun sıklığı saptanmamıştır.
4. HLA-B alleli içerisinde bulunan B*16, B*27 ve B*35 allelleri hasta grubumuzda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık olarak saptanmıştır. B*27 ve B*35 allelleri farklı toplumlarda yapılan CVID gruplarında da sık olarak saptanmıştır.
5. C*04 alleli hasta grubumuzda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Diğer toplumlardaki çalışmalarda C*04 alleli bizim hasta grubumuzdaki gibi yüksek sıklıkta saptanmamıştır. C*12 alleli sağlıklı kontrol grubumuzda, hasta grubumuza göre 3,7 kat fazla sıklıkla görülmüştür. Bu sonuç, hastalıktan 'koruyucu allel' olarak yorumlanmasına neden olmuştur. Literatürde bulunan başka çalışmalarda bu koruyucu allele işaret edilmemektedir.
6. DRB1*04 alleli hasta grubumuzda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık olarak saptanmıştır. Literatürde bulunan başka çalışmalardaki bazı hasta serilerinde de DRB1*04 alleli anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu allelin tanımlanması hastalık tanısı açısından destekleyici bir çalışma olarak değerlendirilebilir. DRB1*13 ve DRB1*15 allelleri sağlıklı kontrol grubunda daha sık saptanmış olup toplumumuzda CVID için koruyucu allel olarak değerlendirilebilir. Başka toplumlarda yapılan çalışmalarda HLA Sınıf II grubundan başka alleller koruyucu olarak belirlenmiştir.
7. Çalışmamızda DQB1*0101, DQB1*0305, DQB1*0501 ve DQB1*0502 allelleri sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grubumuzda anlamlı olarak sık bulunmuştur. Literatürde yapılan daha önceki bir çalışmada DQB1*0302 alleli sağlıklı popülasyona göre yüksek bir sıklık göstermiştir. DQA1*0106, DQA1*0302 ve DQA1*0501 allelleri hasta grubumuzda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede

artış göstermiş olup, diğer toplumlarda yapılan çalışmalarda anlamlı olarak gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda DQB1*0604, DQA1*0201 ve DQA1*0505 allelleri koruyucu allel olarak bulunmuştur. Başka toplumlarda yapılan değerlendirmelerde bu bulgu saptanmamıştır.

8. Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı alıp GİS tutulumu olan hastalarda genel olarak DQ2 ve DQ8 pozitifliği sık olarak bulunmazken, CVID takibi sırasında çölyak geliştiren 4 hastanın 3'ünde DQ8 pozitif bulunmuştur. Genel olarak çölyak hastalığında DQ2 %90 oranında ve DQ8 %5 oranında pozitif olarak bulunmaktadır. CVID hastalarımızdan çölyak hastalığı eşlik eden grupta DQ8 pozitifliği yüksek sıklıkta bulunmuştur.
9. Sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı olan 65 hastanın 16'sında otoimmün hastalık mevcuttur. Bu hastalarda B*27 allel sıklığı sağlıklı popülasyona göre 10,6 kat artış göstermekte olup, dikkat çekmektedir. HLA-B*27 pozitifliği olan CVID tanısı almış hastalar, otoimmün manifestasyonlar açısından dikkatle izlenmelidir.
10. Literatürde tanımlanan kombine HLA haplotiplerinin sıklığı açısından hasta grubumuzda anlamlı bir bulgu elde edilememiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Yong PFK, Thaventhiran JED, Grimbacher B. “A Rose is a Rose is a Rose,” but CVID is Not CVID. Common Variable Immune Deficiency (CVID), What do we Know in 2011? [Internet]. 1st ed. Vol. 111, Advances in Immunology. Elsevier Inc.; 2011. 47-107 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385991-4.00002-7>
2. Bertaina A, Andreani M. Major histocompatibility complex and hematopoietic stem cell transplantation: Beyond the classical HLA polymorphism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):1–14.
3. Kumánovics A, Takada T, Lindahl KF. GENOMIC ORGANIZATION OF THE MAMMALIAN MHC. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2003 Apr;21(1):629–57. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.21.090501.080116>
4. Bogaert DJA, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet* [Internet]. 2016;53(9):575–90. Available from: <http://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmedgenet-2015-103690>
5. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: Practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci* [Internet]. 2012;19(1):1. Available from: *Journal of Biomedical Science*
6. İmmünolojiye Giriş ve Antijen. In [cited 2018 Jun 15]. Available from: https://personel.omu.edu.tr/docs/ders_dokumanlari/1329_18829_305.pdf
7. Greenberg S. A Concise History of Immunology The role of smallpox in the development of vaccination [Internet]. [cited 2018 Jun 15]. Available from: <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/immunology/readings/ConciseHistoryImmunology.pdf>
8. BRUTON OC. AGAMMAGLOBULINEMIA. *Pediatrics* [Internet]. 1952 [cited 2018 Jun 15];9(6). Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/9/6/722>
9. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et

- al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96–128.
10. Rubin Z, Pappalardo A, Schwartz A, Antoon JW. Prevalence and Outcomes of Primary Immunodeficiency in Hospitalized Children in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018 Jan 12 [cited 2018 Jun 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29339125>
11. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States. *JAMA* [Internet]. 2014 Aug 20 [cited 2018Jun15];312(7):729.Availablefrom: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25138334>
12. Al-Mousa H, Al-Saud B. Primary immunodeficiency diseases in highly consanguineous populations from Middle East and North Africa: Epidemiology, diagnosis, and care. *Front Immunol*. 2017;8(JUN):1–7.
13. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalances and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkeytwo centers study. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):74–83.
14. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1238(1):15–23.
15. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2005 May [cited 2018Jun17];94(5Suppl1):S1-63.Availablefrom: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15945566>
16. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency Charlotte. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2014;
17. Kumar Y, Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: Current diagnostic protocol and laboratory measures. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet].2013;9(10):959–77.Availablefrom: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/587669>
18. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R,

- et al. Infections in 252 Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;46(10):1547–54. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/587669>
19. Yazdani R, Seify R, Ganjalikhani-Hakemi M, Abolhassani H, Eskandari N, Golsaz-Shirazi F, et al. Comparison of various classifications for patients with common variable immunodeficiency (CVID) using measurement of B-cell subsets. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2017;45(2):183–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2016.07.001>
 20. Stuchlý J, Kanderová V, Vlková M, Heřmanová I, Slámová L, Pelák O, et al. Common Variable Immunodeficiency patients with a phenotypic profile of immunosenescence present with thrombocytopenia. *Sci Rep*. 2017;7(November 2016):1–12.
 21. Warnatz K, Denz A, Dra R, Braun M, Groth C, Wolff-vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27⁺ IgM⁺ IgD⁺) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency : a new approach to classify a heterogeneous disease. 2014;99(5):1544–52.
 22. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol* [Internet]. 2003 Sep [cited 2018 Jun 17];23(5):385–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14601647>
 23. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. 2013;111(1):77–85.
 24. Driessen GJ, Van Zelm MC, Van Hagen PM, Hartwig NG, Trip M, Warris A, et al. B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2011;118(26):6814–23.
 25. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet*. 2008;372(9637):489–

502.

26. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. *Clin Immunol* [Internet]. 1999 Jul [cited 2018 Jun 17];92(1):34–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10413651>
27. Glocker E, Ehl S, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency in children. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2007;19(1040–8703 (Print)):685–92. Available from: [file:///o/Referenzmanager/Immunglobulin.PDFs/Glocker 2007.pdf](file:///o/Referenzmanager/Immunglobulin.PDFs/Glocker%2007.pdf)
28. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, Rai PR, Kirkpatrick CH, Lindenbaum BA, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* [Internet]. 2005 Aug 15 [cited 2018 Jun 17];202(4):479–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16103407>
29. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(6):561–75.
30. Hampson FA, Chandra A, Screaton NJ, Condliffe A, Kumararatne DS, Exley AR, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clin Radiol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 Jun 19];67(6):587–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226567>
31. North ME, Webster AD, Farrant J. Primary defect in CD8⁺ lymphocytes in the antibody deficiency disease (common variable immunodeficiency): abnormalities in intracellular production of interferon-gamma (IFN-gamma) in CD28⁺ ('cytotoxic') and CD28⁻ ('suppressor') CD8⁺ subsets. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1998 Jan [cited 2018 Jun 19];111(1):70–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9472663>
32. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH L, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2018

- Jun19];134(1):116–26.Availablefrom:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582312>
33. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: Correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun* [Internet]. 2011 Feb [cited 2018 Jun 19];36(1):25–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075598>
 34. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. *Clin Immunol* [Internet]. 1999 Jul [cited 2018 Jun 19];92(1):34–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10413651>
 35. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev* [Internet]. 2002 Mar [cited 2018 Jun 19];16(1):61–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11913998>
 36. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Carvalho BTC-, Cunningham-Rundles C, Morena MT de la, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2016;4(1):38–59.
 37. Atalaia-Martins C, Barbeiro S, Marcos P, Cotrim I, Vasconcelos H. Common Variable Immunodeficiency with Several Gastrointestinal Manifestations. 2017;4:4–7.Availablefrom:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5577031/pdf/CG-CGCR170075.pdf>
 38. Khodadad A, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N, Mahjoob F, Bashashati M, et al. Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency. *Dig Dis Sci*. 2007;52(11):2977–83.
 39. Biagi F, Bianchi PI, Zilli A, Marchese A, Luinetti O, Lougaris V, et al. The significance of duodenal mucosal atrophy in patients with common variable immunodeficiency: A clinical and histopathologic study. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(2):185–9.
 40. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2)

- heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2018 Jun 19];64(4):469–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12651074>
41. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Dräger R, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* [Internet]. 2003 Mar 10 [cited 2018 Jun 20];4(3):261–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12577056>
 42. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, et al. TACI mutations and impaired B-cell function in subjects with CVID and healthy heterozygotes. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;131(8):829–34.
 43. Wang H-Y, Ma CA, Zhao Y, Fan X, Zhou Q, Edmonds P, et al. Antibody deficiency associated with an inherited autosomal dominant mutation in TWEAK. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2013 Mar 26 [cited 2018 Jun 20];110(13):5127–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493554>
 44. van Zelm MC, Smet J, Adams B, Mascart F, Schandené L, Janssen F, et al. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J Clin Invest* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2018 Jun 20];120(4):1265–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20237408>
 45. Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, Grummels A, Derks IAM, Dolman KM, et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J Clin Invest* [Internet]. 2010 Jan 4 [cited 2018 Jun 20];120(1):214–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20038800>
 46. van Montfrans JM, Hoepelman AIM, Otto S, van Gijn M, van de Corput L, de Weger RA, et al. CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Jun 20];129(3):787–793.e6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197273>
 47. Salzer E, Kansu A, Sic H, Májek P, Ikincioğullari A, Dogu FE, et al. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency–

- like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 Jun 20];133(6):1651–1659.e12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24746753>
48. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science* (80-) [Internet]. 2014 Sep 26 [cited 2018 Jun 24];345(6204):1623–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25213377>
 49. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med* [Internet]. 2014 Dec 20 [cited 2018 Jun 24];20(12):1410–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25329329>
 50. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* (80-) [Internet]. 2015 Jul 24 [cited 2018 Jun 20];349(6246):436–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26206937>
 51. Schreiner F, Plamper M, Dueker G, Schoenberger S, Gámez-Díaz L, Grimbacher B, et al. Infancy-Onset T1DM, Short Stature, and Severe Immunodysregulation in Two Siblings With a Homozygous LRBA Mutation. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Mar [cited 2018 Jun 20];101(3):898–904. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26745254>
 52. Zhou Q, Lee G-S, Brady J, Datta S, Katan M, Sheikh A, et al. A Hypermorphic Missense Mutation in PLCG2 , Encoding Phospholipase C γ 2, Causes a Dominantly Inherited Autoinflammatory Disease with Immunodeficiency. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2012 Oct 5 [cited 2018 Jun 20];91(4):713–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23000145>
 53. Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A, Franks ZF, Durtschi JD, Margraf RL, et al. Germline Mutations in NFKB2 Implicate the Noncanonical NF- κ B Pathway in the Pathogenesis of Common Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2013 Nov 7 [cited 2018 Jun 20];93(5):812–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140114>

54. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, Niemela JE, Deenick EK, Palendira U, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* [Internet]. 2013 Oct 28 [cited 2018 Jun 20];15(1):88–97. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ni.2771>
55. Deau M-C, Heurtier L, Frange P, Suarez F, Bole-Feysot C, Nitschke P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest* [Internet]. 2014 Sep 2 [cited 2018 Jun 20];124(9):3923–8. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/75746>
56. Alkhairy OK, Rezaei N, Graham RR, Abolhassani H, Borte S, Hultenby K, et al. RAC2 loss-of-function mutation in 2 siblings with characteristics of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015 May [cited 2018 Jun 20];135(5):1380–1384.e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512081>
57. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, et al. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Mar 17 [cited 2018 Jun 20];374(11):1032–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26981933>
58. Keller MD, Pandey R, Li D, Glessner J, Tian L, Henrickson SE, et al. Mutation in IRF2BP2 is responsible for a familial form of common variable immunodeficiency disorder. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2018 Jun 20];138(2):544–550.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27016798>
59. Chen HH, Händel N, Ngeow J, Muller J, Hühn M, Yang H-T, et al. Immune dysregulation in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome: Analysis of FOXP3 regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2018 Jun 20];139(2):607–620.e15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477328>
60. Sadat MA, Moir S, Chun T-W, Lusso P, Kaplan G, Wolfe L, et al. Glycosylation, hypogammaglobulinemia, and resistance to viral infections. *N*

- Engl J Med [Internet]. 2014 Apr 24 [cited 2018 Jun 20];370(17):1615–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716661>
61. Fabre A, Martinez-Vinson C, Roquelaure B, Missirian C, André N, Breton A, et al. Novel mutations in TTC37 associated with tricho-hepato-enteric syndrome. Hum Mutat [Internet]. 2011 Mar [cited 2018 Jun 20];32(3):277–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21120949>
 62. Jansen EJR, Timal S, Ryan M, Ashikov A, van Scherpenzeel M, Graham LA, et al. ATP6AP1 deficiency causes an immunodeficiency with hepatopathy, cognitive impairment and abnormal protein glycosylation. Nat Commun [Internet]. 2016 May 27 [cited 2018 Jun 20];7:11600. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ncomms11600>
 63. Cunningham-rundles C. How I treat How I treat common variable immune deficiency. English J. 2010;116(1):7–15.
 64. Klein J. Seeds of time: Fifty years ago Peter A. Gorer discovered the H-2 complex. Immunogenetics. 1986;24(6):331–8.
 65. Di D, Sanchez-Mazas A. Challenging views on the peopling history of East Asia: the story according to HLA markers. Am J Phys Anthropol [Internet]. 2011 May [cited 2018 Jun 20];145(1):81–96. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajpa.21470>
 66. Yuhki N. Comparative Genome Organization of Human, Murine, and Feline MHC Class II Region. Genome Res [Internet]. 2003 May 12;13(6):1169–79. Available from: <http://www.genome.org/cgi/doi/10.1101/gr.976103>
 67. McCluskey J, Kanaan C, Diviney M. Nomenclature and serology of HLA class I and class II alleles. Curr Protoc Immunol. 2017;2017(August):A.1S.1-A.1S.6.
 68. Difference between MHC Class I and MHC Class II Proteins - [Internet]. [cited 2018 Jun 20]. Available from: <https://microbeonline.com/difference-mhc-class-mhc-class-ii-proteins/>
 69. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: Conformational plasticity in antigen presentation. Front Immunol. 2017;8(MAR):1–16.
 70. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 535 p.

71. Mak TW, Saunders ME (Scientific editor), Jett BD, Augmentation of (work): Mak TW. Primer to The immune response. 674 p.
72. HLA Nomenclature @ hla.alleles.org [Internet]. [cited 2018 Jun 20]. Available from: <http://hla.alleles.org/nomenclature/committee.html>
73. Kashyap M, Farooq U, Jaiswal V. Homology modelling of frequent HLA class-II alleles: A perspective to improve prediction of HLA binding peptide and understand the HLA associated disease susceptibility. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2016;44:234–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2016.07.007>
74. Jongsma MLM, Guarda G, Spaapen RM. The regulatory network behind MHC class I expression. *Mol Immunol* [Internet]. 2018;(November):0–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2017.12.005>
75. de Almeida DE, Holoshitz J. MHC molecules in health and disease: At the cusp of a paradigm shift. *Self/Nonself - Immune Recognit Signal*. 2011;2(1):43–8.
76. Klein J. Origin of major histocompatibility complex polymorphism: the trans-species hypothesis. *Hum Immunol* [Internet]. 1987 Jul [cited 2018 Jun 20];19(3):155–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3305436>
77. Middleton D. HLA typing from Serology to Sequencing Era. *Iran J ALLERGY, ASTHMA Immunol* [Internet]. 2005 [cited 2018 Jun 20];4(2). Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/69da/98bdd0b7afe1b979f54d5c3a7ebdf09a5ee2.pdf>
78. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34–48.
79. Li H, Li Q, Ji C, Gu J. Ankylosing Spondylitis Patients with HLA-B*2704 have More Uveitis than Patients with HLA-B*2705 in a North Chinese Population. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2018 Jun 20];26(1):65–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27428175>
80. Fugger L, Svejgaard A. Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA-DR4 and rheumatoid arthritis: studies in mice and men. *Arthritis Res* [Internet]. 2000 [cited 2018 Jun 20];2(3):208–11. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11094431>
81. Miyagawa T, Toyoda H, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, et al. An association analysis of HLA-DQB1 with narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia with/without long sleep time in a Japanese population. *Hum genome Var* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 20];2:15031. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27081540>
 82. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2018 Jun 20];61(10):1287–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19790126>
 83. Barton JC, Bertoli LF, Acton RT. HLA-A and -B alleles and haplotypes in 240 index patients with common variable immunodeficiency and selective IgG subclass deficiency in central Alabama. *BMC Med Genet* [Internet]. 2003 Dec 12 [cited 2018 Jun 20];4(1):3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12803653>
 84. Amanzadeh DVM A, Shokrgozar M-A, Samadi-Bahrami Z, Aghamohammadi A, Shokri F. FREQUENCY ANALYSIS OF HLA ANTIGENS IN IRANIAN PATIENTS WITH COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY. *Arch Iran Med Arch Iran Med* [Internet]. 2003 [cited 2018 Jun 21];6(1):16–22. Available from: <http://www.ams.ac.ir/AIM/0261/0261016.pdf>
 85. Coussa RG, Antaki F, Lederer DE. HLA-A29 negative Birdshot-like chorioretinopathy associated with common variable immunodeficiency. *Am J Ophthalmol Case Reports* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2018 Jun 21];10:18–24. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451993617301123>
 86. Johnston DT, Mehaffey G, Thomas J, Young KR, Wiener H, Li J, et al. Increased frequency of HLA-B44 in recurrent sinopulmonary infections (RESPI). *Clin Immunol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2018 Jun 21];119(3):346–50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661606000489>
 87. Salzer U, Chapel HM, Webster ADB, Pan-Hammarström Q, Schmitt-Graeff A,

- Schlesier M, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* [Internet]. 2005 Aug 10 [cited 2018 Jun 21];37(8):820–8. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ng1600>
88. Waldrep ML, Zhuang Y, Schroeder HW. Analysis of TACI mutations in CVID & RESPI patients who have inherited HLA B*44 or HLA*B8. *BMC Med Genet*. 2009;10(17):100.
 89. Amanzadeh A, Amirzargar AA, Mohseni N, Arjang Z, Aghamohammadi A, Shokrgozar MA, et al. Association of HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 alleles and haplotypes with common variable immunodeficiency in Iranian patients. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2012;4(2):103–12.
 90. Tortora R, Imperatore N, Rispo A, Ciacci C. Alternative Strategies to Detect Coeliac Disease in the Setting of Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):392.
 91. Venhoff N, Emmerich F, Neagu M, Salzer U, Koehn C, Driever S, et al. The role of HLA DQ2 and DQ8 in dissecting celiac-like disease in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2013;33(5):909–16.
 92. Johnson ML, Keeton LG, Zhu Z -b, Volanakis JE, Cooper MD, Schroeder Jr HW. Age-related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1997;108(3):477–83. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2249.1997.3801278.x/abstract%5Cnhttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1046/j.1365-2249.1997.3801278.x/asset/j.1365-2249.1997.3801278.x/pdf?v=1&t=h0c8g5vz&s=a525e6bddcfe66d9a93033ccbf331e9bce01ee5>
 93. Bettencourt A, Carvalho C, Leal B, Brás S, Lopes D, Martins da Silva A, et al. The Protective Role of HLA-DRB1(*)13 in Autoimmune Diseases. *J Immunol Res* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 24];2015:948723. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605347>
 94. Furukawa H, Oka S, Tsuchiya N, Shimada K, Hashimoto A, Tohma S, et al. The role of common protective alleles HLA-DRB1*13 among systemic

- autoimmune diseases. *Genes Immun* [Internet]. 2017 Jan 10 [cited 2018 Jun 21];18(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27829665>
95. Kerlan-Candon S, Combe B, Vincent R, Clot J, Pinet V, Eliaou JF. HLA-DRB1 gene transcripts in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2001 Apr [cited 2018 Jun 21];124(1):142–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11359453>
 96. Lin L, Chen Y, Xiao Z, Huang S, Yang Z. The association of HLA-DRB1 alleles with rheumatoid arthritis in the Chinese Shantou population: a follow-up study This paper is one of a selection of papers in this Special Issue, entitled International Symposium on Recent Advances in Molecular, Clinical,. *Biochem Cell Biol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2018 Jun 21];85(2):227–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17534404>
 97. Tung Y-C, Fann CS-J, Chang C-C, Chu C-C, Yang W-S, Hwu W-L, et al. Comprehensive human leukocyte antigen genotyping of patients with type 1 diabetes mellitus in Taiwan. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Jun 21];19(4):699–706. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29383806>

8.EKLER

EK-1. Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni



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

Sayı : 16969557 - 397

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 20 ŞUBAT 2018 SALI
Toplantı No : 2018/06
Proje No : GO 17/570 (Onay Tarihi: 04.07.2017)
Karar No : GO 17/570- 04

Kurulumuzun 04.07.2017 tarihli toplantısında onaylanmış olan GO 17/570 kayıt numaralı Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Feyzi İlhan TEZCAN' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Deniz Nazire Çağdaş AYYVAZ, Dr. Çağman TAN, Bio. Begüm ÖZBEK ve Dr. Ayşegül AKARSU ile birlikte çalışacakları, **"Sık Görülen Değişken İmmün Yetmezlik Tanısı Olan Hastalarda HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II Allellerinin Sıklığının Araştırılması"** başlıklı projeniz için vermiş olduğunuz 15.02.2018 tarihli protokol ve araştırmacı revizyonu dilekçeniz, Kurulumuzun 20.02.2018 tarihli toplantısında değerlendirilmiş, projenin Bio. Begüm ÖZBEK' in yüksek lisans tezi olarak tamamlanması ve örneklem sayısının artırılması talebiniz **uygun bulunmuştur**.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAKA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZÖĞLU (Üye) | İZİNLİ
14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Yrd. Doç. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| İZİNLİ
8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr.Gör.Dr. Meltem ŞENGEL (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Begüm ÖZBEK

Doğum Yeri: Ankara

Doğum Tarihi: 02.07.1993

Uyruğu: T.C

İletişim Adresi: Birlik mah. 450. cadde Umut apt. 83/6 Çamkaya/ANKARA

Telefon: 0312 305 28 29

II. Eğitim Bilgileri

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu:

Lise: Ankara Anadolu Lisesi, Ankara

Lisans: Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji Bölümü (2011-2015)

Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler İmmünoloji Tezli Yüksek Lisans (2017-2018)

III. Mesleki Deneyimi

Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler İmmünoloji Bölümünde master öğrencisi.

IV. Bilimsel Faaliyetler

Kongreler: 2. KLİNİK İMMÜNOLOJİ KONGRESİ/2016

3rd International Molecular Immunology & Immunogenetics
Congress./2016

30th European Immunogenetics and Histocompatibility
Conference/2016

3. KLİNİK İMMÜNOLOJİ KONGRESİ/2017

4. KLİNİK İMMÜNOLOJİ KONGRESİ/2018

