

Çocukluk Çağı Tüberküloz Olgularında IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 Gen Mutasyonlarının Araştırılması

Investigation of IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 Gene Mutations In Childhood Tuberculosis

Özet

Amaç: Çocukluk Çağı Tüberküloz Olgularında IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 Gen Mutasyonlarının Araştırılması” başlıklı projede tüberküloz genetik yatkınlıkta önemli olduğu düşünülen IL-12p40, IL-12 reseptör β-subünit (IL-12Rβ1), IFNγ reseptör 1 (IFNγR1), IFNγ reseptör 2 (IFNγR2) genlerinde meydana gelen mutasyonların tüberküloz hastalığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında ekstrapulmoner tüberküloz hastalığı olan 30 hasta olgu değerlendirmeye alınmıştır. Hasta grubundan EDTA’lı kan alınarak dizi analizi yöntemiyle IL-12B, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 genlerindeki mutasyonlar araştırılmıştır.

Bulgular: Yapılan araştırma sonucunda hasta grubunda IL-12B, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 genlerinde mutasyon saptanmamasına karşın bu genlerde tüberküloz hastalığına yatkınlık sebebi olabilecek polimorfizmler saptandı.

Sonuç: Mikobakteriyel hastalıklara Mendelian yatkınlık (MHMY) etiolojisinde sorumlu olan genlerden dördünü incelediğimiz EP TB tanılı çocuk hastalarda, TB enfeksiyonlarına yatkınlık nedeni olabilecek değişiklikler tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin klinik öneminin belirlenebilmesi için kontrol olgularındaki sıklıklarının tespit edilmesi ve fonksiyonel çalışmalarının yapılması gerekmektedir

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, Çocukluk Dönemi, MSMD, IFN-γ-IL-12 Yolağı

Abstract

Objective: In the project titled "Investigation of IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 Gene Mutations in Childhood Tuberculosis Cases", IL-12p40, IL12 receptor β-subunit (IL-12Rβ1), IFNγ receptor 1 (IL-12Rβ1), which are thought to be important in genetic susceptibility to tuberculosis (IFNγR1), IFNγ receptor 2 (IFNγR2) mutations were aimed to investigate the relationship between tuberculosis disease.

Materials and Method: Thirty patients with extrapulmonary tuberculosis disease were evaluated within the scope of the study.

Blood with EDTA was taken from the patient group and mutations in IL-12B, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 genes were investigated by sequence analysis method.

Results: As a result of the study, although no mutations were found in IL-12B, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 genes in the patient group, polymorphisms in these genes that may cause susceptibility to tuberculosis disease were detected.

Conclusion: Four of the genes responsible for mycobacterial susceptibility (MHMY) etiology were determined in pediatric patients with EP TB, which may cause susceptibility to TB infections. In order to determine the clinical significance of these changes, it is necessary to determine their frequency in control cases and to conduct functional studies.

Keywords: Tuberculosis, Childhood, MSMD, IFN-γ-IL-12 pathway

Received/Geliş : 30.07.2021

Accepted/Kabul: 23.08.2021

Publication date: 01.09.2021

Merve Saka Güvenç
(Yazışma Yazarı)

Tıbbi Genetik Uzmanı
Tepecik EAH, Genetik Tanı Merkezi,
İzmir, Türkiye
sakamerve82@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8842-0381>

Hüseyin Onay
Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik AD,
İzmir, Türkiye
huseyin.onay@ege.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0002-0584-8866>

Feriştah Ferda Özkınay
Ege Üniversitesi, Tıbbi Genetik AD,
İzmir, Türkiye
f.ferda.ozkinay@ege.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0001-7542-7787>

DOI: 10.52818/cjmrtu.2021.7
Current Journal of Medical Research.
Vol 1 Issue 2 (2021), 14-31

Tüberküloz (TB), Mycobacterium Tuberculosis Complex (MTC) olarak adlandırılan bir grup mikobakteri tarafından oluşturulan, birbirinden değişik klinik görünümde olabilen kronik, nekrotizan bir enfeksiyondur. Hastalığın oluşumundan %97-99 oranında M. Tuberculosis (MTB) sorumludur.[1] Bir kişinin TB'ya yatkınlığını veya direncinin olması bulunduğu etnik kökene göre değişiklik göstermektedir.[2] Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelian Yatkınlık 'Mendelian Susceptibility To Mycobacterial Diseases (MHMY)' daha az bilinen adıyla Familial Atipik Mikobakteriyozis (FAM, OMIM 209950) nadir görülen konjenital bir durumdur, mikobakteriyel enfeksiyona neden olan ailesel kalıtılan immün yetmezlik ile karakterizedir. MHMY 'ye sebep olan mutasyonların sıklığı çok düşüktür (<1/milyon). MHMY mutasyonlarının belirlenmesi mikobakteriyel enfeksiyonlarda, konak immunitésinin moleküler mekanizmalarının ortaya konmasında önemli rol oynamaktadır.[3]

BCG ve EM 'ye normal rezistans gösteren pediatrik tüberküloz olgularında Mendelian genetik etioloji olarak ilk tanımlanan neden IFN γ R1 eksikliğidir. MHMY olgularında en sık görülen genetik etioloji ise otozomal resesif IL-12R β 1 eksikliğidir.[4] MHMY'e sebep olan genler IL12-23 / IFN γ yolağında yer alırlar.[5] IFN γ , Th-1 ve NK hücreleri tarafından üretilir ve mononükleer fagositlerin üzerinde bulunan bulunan IFN γ R1 ve IFN γ R2 komplekslerine bağlanır. Bu reseptör sinyallerinin üretiminde, janus kinases (JAK1, JAK2) ve transkripsiyon sinyal üreticileri ve aktivatörleri (STAT1) TNF- α ile birlikte rol almaktadır. Diğer bir mekanizma ise, granüositleri yok eden perforin ve granülisin sitotoksik T lenfositlerden salınır. IFN γ üretimi özellikle IL12p70 ve diğer sitokinler tarafından regüle edilmektedir (Şekil 1).[6]

Bu çalışmada çocukluk çağı tüberküloz olgularına ait DNA'lardan tip 1 sitokin yolunda görevli genlerden olan IL-12B, IL-12R β 1, IFN γ R1, IFN γ R2 genlerindeki mutasyonların araştırılması planlanmıştır. Çocukluk çağı tüberküloz olgularında IL-12p40, IL-12R β 1, IFN γ R1, IFN γ R2 mutasyon profilinin belirlenmesi ve böylelikle ölümcül seyreden olgularda rastlanılan gen mutasyonlarının yetişkinlere göre daha şiddetli mikobakteriyel enfeksiyon gelişen çocukluk dönemindeki olgularda hastalığa neden olduğu ortaya konması; çocukluk dönemi tüberkülozlu olgularda tanı ve tedavide yardımcı olacaktır.

Olgu Seçimi

Çalışmada klinik ve laboratuvar çalışmalarıyla ekstrapulmoner tutulumu olan çocukluk çağı tüberküloz olguları araştırılmıştır. Klinik bulgular, radyoloji, histopatoloji ve bakteriyoloji sonuçları ile tüberküloz tanısı konan ve en az üçlü antitüberküloz ilaç tedavisi başlanan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Yayma sonucunda aside dirençli bakteri tespit edilen hastalarda kültür çalışması ile kesin tanı konulmuştur. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında 14'ü kız 16' sısı erkek olmak üzere birbiriyle akraba olmayan 30 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşları 4 ay ile 17 yaş arasında değişen olguların yaş ortalaması \pm 8,8 yıl'dır (Tablo 1). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu onayı (2012-TIP-049 no.lu) alınıp, gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra hasta grubundan 2 ml EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı.

Olgularda Moleküler Genetik Çalışma

Olgulardan EDTA'lı tüpe 2cc venöz kan örneği alındı. Kan lenfosit hücrelerinden protokole uygun olarak, MagNa Pure LC DNA Isolation Kit I (Product No: 0300039900001; Roche, USA) kiti kullanılarak MagNa Pure Robotik DNA izolasyon cihazı ile DNA izolasyonu yapıldı. Genomeplex WGA (Whole Genom Amplification) kiti (Product No: 029K0765; Sigma, USA) kullanılarak DNA yetersiz olan hastalarda tüm genom amplifikasyon yapıldı. Çalışmaya dahil edilen olgulardan elde edilen DNA' lardan IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 genleri dizi analizi yöntemi ile incelendi. Elde edilen PCR ürünlerin pürifikasyon işlemi yapıldı. Son ürünler sekans cihazına yüklenerek analiz edildi. Plate'lere yüklenen örnekler, ABI PRISM® 3130 Genetik Analizöre yüklendi. Örnekler CLC Genomics Workbench programında, <http://www.ensembl.org/index.html> sitesindeki IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 gen dizilimi referans alınarak değerlendirildi. Çalışmada IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 genlerine ait tüm kodlayıcı ekzonlar ve ekzon-intron bileşkeleri (10 bç) analiz edildi. Saptanan değişiklikler Human Gene Mutation Database (HGMD), Ensembl ve National Center for Biotechnology Information (NCBI) veri tabanları kullanılarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

EP TB tanılı 30 olgunun IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 genlerinin dizi analizi yapılmış olup, bu olgularda MHMY' ye etiyolojisinde yer alan 4 gende herhangi bir mutasyon saptanmamıştır. Ancak olgularda önceki çalışmalarda da saptanan MHMY yatkınlığı ile ilişkilendirilmiş tek nükleotid polimorfizmleri (Single-nucleotide polymorphism- SNP) tespit edilmiştir (Tablo 2-3-4-5-6). Sekiz hastada sadece tek bir gende polimorfizmler tespit edilirken, 20 hastada birden fazla gende değişiklikler tespit edilmiştir.

IFNGR1 geninde dört polimorfizm tespit edilmiştir. Bu değişikliklerden rs7749390 polimorfizmi TB yatkınlıkta rol oynayan bir değişikliktir. IFNGR 2 geninde ise sadece 2 polimorfizm tespit edilmiştir. rs9808753 polimorfizmi TB yanında başka enfeksiyon hastalıklarında da yatkınlığı belirlenmiş bir değişikliktir.

IL12B geninde TB yatkınlığı literatürde geçmekte olan rs3212227 polimorfizmi çalışmamızda %40 sıklıkta tespit edilmiştir. Bu gende tespit edilen bir başka değişiklik %40 sıklıkta bulduğumuz rs1368439 polimorfizmidir.

MHMY tablosunda en sık karşılaşılan etiyolojik neden olan IL12RB1 geni bizim çalışmamızda da en fazla değişikliğin tespit edildiği gen olmuştur. Bu değişikliklerden özellikle klinik önemi henüz tam belirlenmemiş olan rs11575926 ve rs141968777 polimorfizmleri çalışmamızda MAF' larına göre daha sık tespit edilmiştir.

Sonuç olarak MHMY etiyolojisinde sorumlu olan genlerden dördünü incelediğimiz EP TB tanılı çocuk hastalarda, TB enfeksiyonlarına yatkınlık nedeni olabilecek değişiklikler tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Mikobakteriyel hastalıklar, gelişmekte olan ülkelerde büyük sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. TB, uzun yıllar süren sessiz dönemlerin ardından aktive olabilen bir hastalıktır. TB'de kesin tedavi ya da korunma, hastalığa neden olan genlerin ve ilişkili immun mekanizmaların aydınlatılmasıyla mümkün olabilecektir. Genetik faktörler hastalığın başlangıç yaşını, prognozunu ve enfeksiyonun nihai sonucunu etkilemektedir. Irksal farklılıklar, ikiz çalışmaları, hayvan modelleri ve aile segregasyon analizleri TB'a yatkınlıkta genetiğin önemli bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir [7]. Davis ve arkadaşlarının 1980 yılında yayınladıkları bir çalışmada, Almanya-Lübeck'te MTB ile immüni-

zasyonları yapılan 251 çocuğun, 47'sinde hastalık oluştuğu, 127 çocukta sadece radyolojik bulgu ortaya çıktığı, ancak 77 çocukta ölüm gerçekleştiği gösterilmiştir. Aynı doz aşı yapılmış, enfekte olduktan sonra aynı bakımı almış çocuklarda bu farklı klinik tabloların ortaya çıkması aynı homojen toplumda yaşayan bireyler arasında bile TB'ye karşı yatkınlığın olduğunu ilk kez gösterilmiştir. Motulsky ve arkadaşlarının çalışmalarında, Qu'Appelle Hintlilerinde TB ilk olarak 1890 yılında gösterildiği ve başlangıçta enfekte olan hastaların %10'unda ölüm gerçekleştiği belirtilmiştir. Ancak aradan geçen 40 yılda ailelerin yarısı kaybedildiği için ölüm oranı %0,2' ye düşmüştür. Motulsky, bu durumu TB karşı yatkınlık nedeni olan genlere karşı güçlü seçicilikle açıklamıştır. [8] Gelişmiş dünyada hastalık prevalansında halen ırklar arasındaki farklılıklar rol oynamaktadır. William ve arkadaşlarının 1990 yılında Arkansas'ta 25000 bakımevi sakiniinde yaptıkları bir çalışmada siyah ırkta TB enfeksiyonunun prevalansının beyaz ırka göre 2 kat yüksek olduğu belirtilmiştir (100). Bulunan bu fark herhangi bir sosyal veya çevresel faktörle açıklanamazken, konak genetik özelliğinin önemini vurgulamaktadır. Birçok ikiz çalışmasında, MZ ikizlerde DZ ikizlere oranla yüksek konkordans bulunduğu gösterilmiştir [9], [10], [11]. Simond ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptıkları çalışmada TB için konkordans oranları MZ ikizlerde %32,7 bulunurken, DZ ikizlerde bu oran %14 olarak bulunmuştur. Mikobakteriyel hastalıkların ortaya çıkması patojen virulansı, konağın çevresel faktörleri gibi birçok duruma bağlı olsa da konağın genetik özellikleri mikobakterilere karşı yanıtta en önemli rolü oynamaktadır.

Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelyan Yatkınlık (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases, MHMY, OMIM 209950) nadir görülen konjenital bir durum olup familial atipik mikobakteriyozis (FAM) olarak da bilinmektedir. MHMY 'den IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12B IL12RB1, TYK2 ve NEMO genlerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. MHMY genlerin kalıtım ve klinik prezentasyonundan dolayı yüksek allellik heterojenite gösteren bir hastalık grubudur. MHMY genetik etiyolojisinde ilk tanımlanan değişiklik IFNGR1 genindeki mutasyondur [12] [13]. IL12-23 / IFN γ yolağında görevli genlerdeki mutasyonlar MHMY kliniğine sebep olmaktadır[14]. Mikobakteriyel hastalıklara yatkınlıkta moleküler düzeyde ilk yayım ise 1995 yılında Levin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [15].

Çalışmamızda klinik ve laboratuvar çalışmalarıyla ekstrapulmoner tutulumu olan pediatrik tüberküloz olguları araştırılmıştır. EP TB tanılı 30 olgunun IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 genlerinin dizi analizi yapılmıştır. Olgularda MHMY'ye sebep olabilecek herhangi bir mutasyon saptanmamakla birlikte TB'ye yatkınlığı açıklayabilecek SNP'ler tespit edilmiştir. Çalışmamızda klinik ve laboratuvar çalışmalarıyla ekstrapulmoner tutulumu olan 30 pediatrik tüberküloz olguda IFNGR1 dizi analiz yapılmıştır. Erken başlangıçlı enfeksiyon öyküsü bulunan, lenfadenopati, kilo kaybı, ateş gibi OR komplet IFNGR1 eksikliği bulunan olgularla benzer klinik bulguları olan olgularda IFNGR1 geninde herhangi bir mutasyon saptanmamıştır. IFNGR1 geninde meydana gelen resesif komplet klinik prezentasyonun yanında resesif parsiyel kliniğe sebep olacak mutasyonlarda meydana gelmektedir. Resesif parsiyel IFNGR1 eksikliğinde yüksek IFN γ konsantrasyonuna rağmen hücresel yanıtın azaldığı gösterilmiştir [16]. Resesif parsiyel IFNGR1 eksikliği olan olgularda resesif komplet IFNGR1 eksikliği olan olgulara oranla daha hafif klinikleri olduğu görülmektedir. Yaptığımız çalışmada 30 olguda yapılan IFNGR1 gen dizi analizinde herhangi bir mutasyon saptanmadı ancak TB'ye yatkınlığı açıklayabilecek SNP'ler tespit edildi. Minör allel frekansı (MAF) %1 olan rs11914 (p.S350S) değişikliği araştırdığımız 30 ekstrapulmoner TB olgusunun 4'ünde tespit edildi.

Ekstrapulmoner TB tanılı 3 olguda BCG negatif saptanırken. Üç olgunun da kültür çalışmasında MTC üremesi tespit edildi. IFNGR1 genindeki değişiklikler TB yanında başka immünolojik hastalıklarda da araştırılmıştır. Torres ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada 216 granülomlarla seyreden dev hücreli arterit (GCA) tanılı hastada ve 460 kontrol olgusunda TaqMan allele discrimination assay yöntemiyle IFNGR1 geninde rs1327474 (-611A/G), rs11914 (+189G/C) ve rs7749390 (+95C/T) polimorfizmleri tespit edilmiştir. rs 11914 değişikliği yatkınlık nedeni olarak yorumlanmamıştır [17]. IFNGR1 geninde saptadığımız diğer bir değişiklik MAF' ı %45

olan rs 7749390 (c.85+10T>C) değişikliğidir. Bu değişikliği EP TB tanılı hastalarımızın 4'ünde saptadık. Olguların hiçbirinde ek başka bir hastalık bulunmamıştır. Bu değişikliğin bizim çalışmamızdaki oranı %13.3 olarak hesaplanmıştır, MAF'ı ile arasında fark olması bizim toplumumuzda bu değişikliğin daha nadir görülmesiyle ilişkili olabileceği gibi bu değişikliğin TB enfeksiyonuna koruyuculukta rol oynayabileceğini de gösterebilir. Bu konuda kesin karar verebilmek için kontrol grubunda sıklığının belirlenmesi ve fonksiyonel çalışmasının yapılması gerekmektedir. He ve arkadaşları Çinliler arasında yaptıkları çalışmada rs7749390 ve rs2234711 polimorfizmleri ile tüberküloz arasında anlamlı genetik ilişki saptamışlardır ve bu bulguyu IFNGR1'in tüberküloza yatkınlık ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmamızda bir olguda ise MAF'ı %2 olan rs18874154 (p.L467P) değişikliği tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada sıklığı MAF ile uyumlu olarak %3,3 çıkmıştır. Ancak bu değişikliğin herhangi bir çalışmada TB yatkınlığı yapabileceği belirtilmemiştir. Bu değişiklik 2003 yılında Aoki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilk kez tanımlanmış. 6/89 allerjik hastada tespit edilen bu değişiklik sağlıklı 72 kontrol olgusunda tespit edilmemiş. Aynı çalışmada bazı allerjik hastalığı olan bireylerde IFNGR disfonksiyonu olduğu bu hastalarda IFNGR1 genindeki L467P değişikliğinin yatkınlık için aday olabileceği belirtilmiştir [18].

MHMY'de nadir etiyolojik nedenlerinden biri IFNGR2 geninde meydana değişikliklerdir. IFNGR2 eksikliği olan hastalarda protein ekspresyon temeline dayanan 2 form tanımlanmıştır. İlk formda çerçeve kayması mutasyonu sonucu oluşan stop kodonu intrasellüler protein yapısını bozmakta bunun sonucunda da hücre yüzeyinde reseptör tespit edilememektedir. Dorman ve arkadaşları tarafından IFNGR2 geninde ilk tanımlanan mutasyon olan c.278_279delAG değişikliği, bu mekanizmayla etkili olmaktadır [19].

Çalışma grubumuzda IFNGR2 geninde klinikle ilişkili olan iki SNP bulunmuştur. Bu SNP'lerden bir tanesi daha önce Vogt ve arkadaşlarının 663del27 mutasyonu saptadıkları hastada saptadıkları SNP olan, MAF'ı %26 olan rs9808753 (p.Q64R) değişikliğidir. Bu değişikliği saptadığımız 4 ekstrapulmoner TB hastasında klinik tutulum farklılık göstermesine rağmen hepsinde kültürde MTC üremesi olmuştur. SNP rs9808753 Hepatit B hastalarında yapılan bir çalışmada 50 yaşın altındaki olgularda "saptanamayan HBV DNA" pozitifliği riskinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bu değişikliğin Kim ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise kronik myeloid lösemi hastalarında imatinib tedavisinde yanıtta azalmaya neden olduğu bildirilmiştir [20]. Çalışmamızda saptanan diğer SNP rs11910627(c.561+11C>G)'in klinik önemi henüz belirsizdir.

IFN γ yanıtını kontrol eden IFNGR1 ve IFNGR2 genleri iken IFN γ üretimini kontrol eden IL12B ve IL12RB1 genleridir. IL-12, IFN γ üretimi için kritik öneme sahip bir sitokindir. Fare ve insanlarda, IL12A geni tarafından kodlanan 35-kDA hafif zinciri (p35) ve IL12B tarafından kodlanan 40-kDA ağır zincir (p40) IL-12p70 heterodimerik sitokininini oluşturmaktadır [21] [22]. IL-12 T lenfosit, NK üzerinde bulunan reseptörlerine bağlanır, böylece IFN γ indüklenir. IL12p40 eksikliği (OMIM 151561) MSMD etiolojisinde nadir görülen nedenlerdendir. IL12B tarafından kodlanan IL-12p40 subünitesinin eksikliği klinik tablodan sorumludur. MHMY kliniğine sahip hastaların <%9 kısmında etiolojisinde sorumlu olan IL12B genindeki mutasyonlardır [23]. Serimizde IL12B geninde 4 farklı polimorfizm görülmüştür. Abdominal TB ve ekstrapulmoner TB olgusu olan 2 hastada MAF'ı %1 olan rs3213096 saptanmıştır. 2010 yılında Möller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 800 TB olgusunda IL12B geni dahil olmak üzere 8 gende rs3213096 değişikliğini de içeren 54 polimorfizm tespit edilmiştir. 432 TB hastasında rs3213096 sıklığı %6 olarak bulunurken, 482 kişilik kontrol grubunda rs3213096 sıklığı %9 olarak bulunmuş. Sonuç olarak rs3213096

hastalık tablosu ile ilişkilendirilmemiştir [24]. Çalışmamızda ise rs3213096 değişikliğinin sıklığı % 6.6 olarak bulunmuştur. MAF' ı %1 olduğu dikkate alınınca bu farkın anlamlı olup olmadığının belirlenebilmesi için kontrol grubundaki sıklığının belirlenmesi gerekmektedir. MAF'ı %34 olan rs3212227 (c.*159A>C) değişikliği çalışmamızda 12 hastada tespit edilmiştir. Morris ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada rs3212227 değişikliğinin pulmoner TB için yatkınlık nedeni olduğu bildirilmiştir, bu çalışmada rs3212227 değişikliği için özellikle evrimsel süreçte korunmuş bölgede yer aldığı özellikle vurgulanmıştır. Chen ve arkadaşlarının Çin popülasyonunda yaptığı bir çalışmada IL12B geninde saptanan rs3212227 değişikliğinin astım hastalığına yatkınlığı arttırdığı bildirilmiştir [25]. MAF'ı %8 olan rs1368439 polimorfizmi IL12B geninde saptadığımız bir diğer SNP'tir. Bu değişiklik bizim çalışmamızda 12 olguda yani %40 sıklığında tespit edilmiştir. Bu kadar yüksek bir frekansla bu değişikliğin saptanması, bu değişikliğin hastalığa yatkınlıkta önemli olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu değişikliğin, TB yatkınlığına yol açıp açmadığını açıklayabilmek için fonksiyonel çalışmaların yapılması ve kontrol grubunda sıklığının belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca; rs3213096, rs1368439 ve rs3212227 polimorfizmleri, Wijst ve arkadaşlarının astım ile Vitamin D yolağı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada analiz edilmiş ancak anlamlı bulguya ulaşamamıştır [26]. 3'UTR bölgesinde tespit edilen rs34324765 polimorfizminin MAF değeri ve klinik önemi bildirilmemiştir. Ancak bizim çalışmamızda %26,6 sıklığında tespit edilmiştir. Bu değişikliğin TB yatkınlığında rolünün olup olmadığının anlaşılabilmesi için kontrol olgularında sıklığının belirlenmesi ve fonksiyonel çalışmasının yapılması gerekmektedir.

IL-12R β 1 eksikliği (OMIM 601604), MHMY'de en sık karşımıza çıkan etiolojik nedendir [27]. IL-12 birbirinden farklı, b1 ve b2 iki alt grup içermektedir. IL-12 kompleksi T hücre ve NK hücrelerinde yüksek düzeyde bulunmaktadır.

Flynn ve arkadaşlarının 1993 yılında, Cooper ve arkadaşlarının 1997 yılında fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda ve Modin ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmalarda mikobakteriyel patojenlere karşı hücrel immünite gelişiminde IL-12 ve IFN γ birlikte etkili oldukları gösterilmiştir. Bu hastalarda mikobakteriyel enfeksiyonların yanı sıra ikincil enfeksiyonlara, özellikle zayıf virulans özellik gösteren mikobakterilerle oluşan immün yanıt oluşturmaktadır [28]. MAF'ı %26 olan rs11575934 (p.Q214) değişikliği, çalışmamızda 10 hastada tespit edildi. Kültürde üreme olan hastalarda MTC üremiştir. Altare ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada değişiklik hasta bireyde homozigot anne-babasinda ise heterozigot tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 2'si TB lenfadenit, biri abdominal TB ve bir diğeri MSS TB olan 4 olgu dışında diğeri 6 olguda rs11575934 değişikliği heterozigot olarak tespit edilmiştir. Ayrıca olguların hiçbirinden anne-baba çalışması yapılmamıştır. Fieschi ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları yayında 17 ülkeden komplet IL-12R β 1 eksikliği olan 41 hasta incelenmiş, çocukluk döneminde zayıf patojen olan salmonella, BCG veya çevresel mikobakteriler tarafından enfekte edilmiş 34 hastada fırsatçı enfeksiyon tanısı bulunmaktadır. 2003 yılında yapılan bu çalışmada Q214R değişikliğinin polimorfizm olarak kabul edildiği yayınlanmıştır [29]. Akahoshi ve arkadaşlarının 2002 yılında yine Japonya'da yaptıkları bir çalışmada 98 TB hastası ve 197 sağlıklı kontrol grubuna ait DNA'larda IL12RB1 geni dizi analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda ekstrasellüler bölgede yer alan üç missense varyasyon olan rs11575934, rs375947, rs401502 ve sinonim varyasyon olan rs17852635 tespit edilmiştir. Sonuç olarak rs11575934, rs375947, rs401502 değişikliklerini homozigot taşıyan bireylerde TB enfeksiyonuna yakınlık olduğunu göstermişlerdir [30]. Bizim çalışmamızda 2 hastada bu değişiklikler homozigot olarak tespit edilmiştir. Bu polimorfizmlerin bizim toplumumuzda da TB yakınlık nedeni olabileceğini vurgulamak için kontrol olgularındaki sıklığının belirlenmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da klinikle ilişkili en fazla SNP (10 adet) IL-12R β 1 geninde izlenmiştir. Bu gruptaki 7 SNP (rs11575934,

rs17852635, rs375947, rs401502, rs11086087, rs11575926 ve rs17885102) Yancoski ve arkadaşlarının 2008'de Avrupa popülasyonunda yaptığı çalışmada analiz edilmiştir. Remus ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, kültür pozitif pulmoner TB hastası 157 çocuk bulunan 101 Faslı aileden rastgele seçilen 40 hastada IL12RB1 geninin promotor, ekzon ve ekzon-intron birleşke bölgeleri analiz edilmiştir. rs436857 polimorfizmin IL12RB1 mRNA'nın işlenmesini, translasyonu ve stabilitesini etkileyebileceği ancak bunun için çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir [31]. Bizim çalışmamızda 6 olguda rs436857 değişikliği saptanmıştır ancak bu olguların hepsinde değişiklik heterozigot olarak tespit edilmiştir. 30 EP TB hastasının 6'sında rs11575926 polimorfizmi tespit edilmiştir. Kültürde üreme olan, lenf tutulumu görülen iki hastada bu değişiklik homozigot olarak tespit edilmiştir. MAF'ı %7 olan bu değişikliğin çalışmamızdaki sıklığı %20 olarak tespit edilmiştir. Vosse ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada rs11575926 polimorfizmini zararsız olarak bildirilmiştir. Ancak 2010 yılında Beau-coudrey ve arkadaşlarının 30 ülkeden 141 hastada yaptıkları çalışmada bu polimorfizm zararlı olarak belirtilmiştir. Sonuçta TB yakınlığına neden olup olmadığının belirlenebilmesi için fonksiyonel çalışmalarının ve kontrol grubunda sıklığının belirlenmesi gerekmektedir [31]. rs141968777 değişikliğinin klinik önemi şimdiye kadar bildirilmemiştir. Ancak mutation taster programında polimorfizm olarak bildirilmektedir. MAF'ı %<1 olan polimorfizmin çalışmamızdaki sıklığı %6 olarak tespit edilmiştir. TB enfeksiyonlarına yakınlıkta öneminin belirlenebilmesi için kontrol olgularında sıklığının belirlenmesi gerekmektedir. İki hastada herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir. Her iki hastada da kültürde üreme tespit edilmemiştir.

Sekiz hastada sadece tek bir gende polimorfizmler tespit edilirken, 20 hastada birden fazla gende değişiklikler tespit edilmiştir. Bu birlikteliklerin TB enfeksiyonuna yakınlıktaki rolünü belirleyebilmek için, bu polimorfizmlere ait fonksiyonel çalışmaların yapılıp, kontrol olgularındaki sıklıklarının belirlenmesi gerekmektedir.

Konağın TB'ye karşı reaksiyonunu etkileyen polimorfizmlerin belirlenmesi hasta yönetimi açısından önemlidir. Bununla birlikte; bizim çalışmamızda da olduğu gibi, saptanan polimorfizmlerin büyük kısmının kliniğe etkisi şu an için belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, bu konuda yapılacak geniş seri çalışmalarına ve özellikle vaka kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre tüberküloza yatkınlığa neden olan genetik faktörler aydınlatılabilir ve hedefe yönelik özgün tedavilerin geliştirilmesi mümkün olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada ekstrapulmoner tüberküloz tanılı 30 çocuk hastada MHMY tablosundan sorumlu tip1 sitokin kaskadında görevli olan IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 genleri analiz edilmiştir. Bu analiz edilen bölgelerde herhangi bir mutasyon saptanmamasına rağmen tüberküloza yatkınlıkta rol oynayabileceği düşünülen polimorfizmler tespit edilmiştir. 8 hastada tek bir gende polimorfizmler tespit edilirken, 20 hastada birden fazla gende değişiklikler tespit edilmiştir. Bu birlikteliklerin TB enfeksiyonuna yatkınlıktaki rolünü belirleyebilmek için, bu polimorfizmlere ait fonksiyonel çalışmaların yapılıp, kontrol olgularındaki sıklıklarının belirlenmesi gerekmektedir. IFNGR1 geninde dört polimorfizm tespit edilmiştir. Bu değişikliklerden rs7749390 polimorfizmi TB yatkınlıkta rol oynayan bir değişikliktir. IFNGR2 geninde ise sadece 2 polimorfizm tespit edilmiştir. rs9808753 polimorfizmi TB yanında başka enfeksiyon hastalıklarında da yatkınlığı belirlenmiş bir değişikliktir. IL12B geninde TB yatkınlığı literatürde geçmekte olan rs3212227 polimorfizmi çalışmamızda %40 sıklıkta tespit edilmiştir. Bu gende tespit edilen diğer değişiklik %40 sıklıkta bulduğumuz rs1368439 polimorfizmidir. Ancak bu değişikliğin önemi fonksiyonel çalışmalarla ve kontrol olgularındaki sıklığının belirlenmesi ile açıklığa kavuşabilecektir. MHMY tablosunda en sık karşılaşılan etiyolojik neden olan IL12RB1 geni bizim çalışmamızda da en fazla değişikliğin tespit edildiği gen olmuştur. Bu değişikliklerden

özellikle klinik önemi henüz tam belirlenmemiş olan rs11575926 ve rs141968777 polimorfizmleri çalışmamızda daha sık tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunun olmaması ve istatistik değerlendirme yapılamamış olması bulunan polimorfizmlerin bizim toplumumuzdaki öneminin tam belirlenebilmesinde bir kısıtlılığa yol açmaktadır. Çalışmadaki bir diğer kısıtlılık ise bulunan varyantlar için fonksiyonel çalışmaların yapılamamış olmasıdır.

Çocukluk çağı tüberküloz olgularında IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 mutasyon profilinin belirlenmesi ve ağır seyreden olgularda rastlanılan gen mutasyonlarının ortaya konması; çocukluk dönemi tüberkülozlu olgularda tanı ve tedavide yardımcı olacaktır.

TEŞEKKÜR: Bu projenin gerçekleştirilmesi için gerekli desteği sağlayan Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonuna teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- [1] K. Zeynep Ceren;AKAR, "Tüberküloza Genetik Yatkınlık," *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, vol. 55, no. 2, p. 1, 2002, doi: 10.1501/tipfak_0000000023.
- [2] W. W. Stead, "Genetics and resistance to tuberculosis: Could resistance be enhanced by genetic engineering?," *Annals of Internal Medicine*, vol. 116, no. 11, pp. 937–941, 1992, doi: 10.7326/0003-4819-116-11-937.
- [3] Q. HQ, F.-H. SP, and M. JB, "Molecular immunity to mycobacteria: knowledge from the mutation and phenotype spectrum analysis of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases," *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, vol. 15, no. 5, May 2011, doi: 10.1016/J.IJID.2011.01.004.
- [4] de B. L *et al.*, "Revisiting human IL-12R β 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries," *Medicine*, vol. 89, no. 6, pp. 381–402, Nov. 2010, doi: 10.1097/MD.0B013E3181FDD832.
- [5] C. LE, "Mendelian susceptibility to mycobacterial disease," *Clinical genetics*, vol. 79, no. 1, pp. 17–22, Jan. 2011, doi: 10.1111/J.1399-0004.2010.01510.X.
- [6] van de V. E, H. MA, and O. TH, "Human genetics of intracellular infectious diseases: molecular and cellular immunity against mycobacteria and salmonellae," *The Lancet. Infectious diseases*, vol. 4, no. 12, pp. 739–749, Dec. 2004, doi: 10.1016/S1473-3099(04)01203-4.
- [7] "Metabolic Polymorphisms and the Role of Infectious Diseases in Human Evolution on JSTOR." <https://www.jstor.org/stable/41478728> (accessed Jul. 14, 2021).
- [8] S. WW, S. JW, R. WT, and L. JP, "Racial differences in susceptibility to infection by Mycobacterium tuberculosis," *The New England journal of medicine*, vol. 322, no. 7, pp. 422–427, Feb. 1990, doi: 10.1056/NEJM199002153220702.
- [9] C. GW, "Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey," *The American review of respiratory disease*, vol. 117, no. 4, pp. 621–624, 1978, doi: 10.1164/ARRD.1978.117.4.621.
- [10] "Twin research in tuberculosis - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21260731/> (accessed Jul. 14, 2021).
- [11] M. B. Lurie, "Heredity, Constitution and Tuberculosis. An Experiments Study.," *American Review of Tuberculosis, (Suppl.)*, vol. 44, no. 3, 1941, Accessed: Jul. 14, 2021. [Online].
- [12] R. Bellamy *et al.*, "Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: A genome-wide scan," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 97, no. 14, pp. 8005–8009, Jul. 2000, doi: 10.1073/PNAS.140201897.
- [13] N. MJ *et al.*, "A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection," *The New England journal of medicine*, vol. 335, no. 26, p. 518, 1996, doi: 10.1056/NEJM199612263352602.
- [14] C. LE, "Mendelian susceptibility to mycobacterial disease," *Clinical genetics*, vol. 79, no. 1, pp. 17–22, Jan. 2011, doi: 10.1111/J.1399-0004.2010.01510.X.
- [15] J. E *et al.*, "In a novel form of IFN-gamma receptor 1 deficiency, cell surface receptors fail to bind IFN-gamma," *The Journal of clinical investigation*, vol. 105, no. 10, pp. 1429–1436, 2000, doi: 10.1172/JCI9166.
- [16] J. E *et al.*, "Partial interferon-gamma receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus Calmette-Guérin infection and a sibling with clinical tuberculosis," *The Journal of clinical investigation*, vol. 100, no. 11, pp. 2658–2664, Dec. 1997, doi: 10.1172/JCI119810.
- [17] M. Aoki *et al.*, "A novel single-nucleotide substitution, Leu 467 Pro, in the interferon- γ receptor 1 gene associated with allergic diseases," *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 12, no. 2, pp. 185–191, Aug. 2003, doi: 10.3892/IJMM.12.2.185.
- [18] V. G *et al.*, "Complementation of a pathogenic IFNGR2 misfolding mutation with modifiers of N-glycosylation," *The Journal of experimental medicine*, vol. 205, no. 8, pp. 1729–1737, Aug. 2008, doi: 10.1084/JEM.20071987.
- [19] G. MK *et al.*, "The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses," *Annual review of immunology*, vol. 16, pp. 495–521, 1998, doi: 10.1146/ANNUREV.IMMUNOL.16.1.495.
- [20] A. F *et al.*, "Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guérin and Salmonella enteritidis disseminated infection," *The Journal of clinical investigation*, vol. 102, no. 12, pp. 2035–2040, Dec. 1998, doi: 10.1172/JCI4950.
- [21] T. G, P. S, and K. RA, "The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses," *Immunity*, vol. 19, no.
- [22] B.-M. I *et al.*, "A 1,100-year-old founder effect mutation in IL12B gene is responsible for Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in Tunisian patients.," *Immunogenetics*, vol. 66, no. 1, pp. 67–71, Oct. 2013, doi: 10.1007/S00251-013-0739-0.

[23] F.-S. O *et al.*, “Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features,” *Seminars in immunology*, vol. 18, no. 6, pp. 347–361, 2006, doi: 10.1016/J.SMIM.2006.07.010.

[24] M. GA *et al.*, “Interleukin 12B (IL12B) genetic variation and pulmonary tuberculosis: a study of cohorts from The Gambia, Guinea-Bissau, United States and Argentina,” *PloS one*, vol. 6, no. 2, 2011, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0016656.

[25] C. T *et al.*, “Association of single nucleotide polymorphisms in interleukin 12 (IL-12A and -B) with asthma in a Chinese population,” *Human immunology*, vol. 72, no. 7, pp. 603–606, Jul. 2011, doi: 10.1016/J.HUMIMM.2011.03.018.

[26] W. M, A. J, F.-K. T, B. C, B. M, and A. E, “Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway,” *Respiratory research*, vol. 7, no. 1, Apr. 2006, doi: 10.1186/1465-9921-7-60.

[27] C. Fieschi *et al.*, “A novel form of complete IL-12/IL-23 receptor β 1 deficiency with cell surface-expressed nonfunctional receptors,” *Blood*, vol. 104, no. 7, pp. 2095–2101, Oct. 2004, doi: 10.1182/BLOOD-2004-02-0584.

[28] F. C *et al.*, “Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor beta1 deficiency: medical and immunological implications,” *The Journal of experimental medicine*, vol. 197, no. 4, pp. 527–535, Feb. 2003, doi: 10.1084/JEM.20021769.

[29] R.-A. N *et al.*, “Molecular analysis for patients with IL-12 receptor β 1 deficiency,” *Clinical genetics*, vol. 86, no. 2, pp. 161–166, 2014, doi: 10.1111/CGE.12253.

[30] de B. L *et al.*, “Revisiting human IL-12R β 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries,” *Medicine*, vol. 89, no. 6, pp. 381–402, Nov. 2010, doi: 10.1097/MD.0B013E3181FDD832.

[31] R. N *et al.*, “Association of IL12RB1 polymorphisms with pulmonary tuberculosis in adults in Morocco,” *The Journal of infectious diseases*, vol. 190, no. 3, pp. 580–587, Aug. 2004, doi: 10.1086/422534.

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen olgulara ait veriler

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Klinik Form	BCG	Kültür	Ev İçi Temas
1	17/K	EP/ TB Lenfadenit	Pozitif	Negatif	Var
2	6/E	EP	Pozitif	Pozitif	Yok
3	11/E	EP/ TB Lenfadenit	Pozitif	Negatif	Var
4	15/E	EP/Abdominal TB	Pozitif	Pozitif	Yok
5	9/E	EP/ Vertebra TB	Negatif	Pozitif	Yok
6	4/K	EP/ MSS TB	Negatif	Pozitif	Var
7	14/K	EP/ TB Lenfadenit	Pozitif	Pozitif	Yok
8	16/K	EP/Abdominal TB	Negatif	Negatif	Yok
9	4AY/E	EP/ MSS TB	Negatif	Pozitif	Var
10	3/E	EP/ Miliyer TB	Pozitif	Pozitif	Yok
11	3/E	EP/ Abdominal TB	Pozitif	Negatif	Yok
12	4/K	EP	Pozitif	Negatif	Var
13	2/E	EP	Negatif	Negatif	Yok
14	1/K	EP	Pozitif	Negatif	Yok
15	14/K	EP	Pozitif	Negatif	Var
16	14/E	EP/ TB Lenfadenit	Negatif	Negatif	Var
17	12/E	EP	Pozitif	Pozitif	Yok
18	2/E	EP	Negatif	Pozitif	Var
19	2/E	EP	Pozitif	Negatif	Yok
20	5/K	EP	Negatif	Negatif	Yok
21	14/K	EP/ Abdominal TB	Negatif	Negatif	Yok
22	15/E	EP/ TB Lenfadenit	Negatif	Pozitif	Var
23	14/K	EP/ Genital TB	Pozitif	Pozitif	Yok
24	9/E	EP/ Abdominal TB	Negatif	Pozitif	Yok
25	14/K	EP/ TB Lenfadenit	Pozitif	Negatif	Yok
26	13/K	EP/abdominal Tbc	Negatif	Pozitif	Var
27	8/E	EP/ Abdominal TB	Pozitif	Pozitif	Yok
28	12/E	EP/MSS TB	Negatif	Pozitif	Var
29	8/K	EP/ TB Lenfadenit	Pozitif	Negatif	Yok
30	3/K	EP/MSS TB	Negatif	Negatif	Yok

EP:Ekstrapulmoner,

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

Tablo 2: Çalışmamızda Araştırılan Genlerde Saptanan Polimorfizmler

HASTA NO	IFNGR1	IFNGR2	IL12B	IL12RB1
1	N	rs9808753 heterozigot	N	rs436857 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
2	N	N	N	rs436857 heterozigot
3	N	N	N	N
4	N	rs9808753 heterozigot	rs3213096 heterozigot	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
5	rs11914 heterozigot	rs9808753 heterozigot	N	rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
6	rs11914 homozigot	N	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot	N
7	N	rs11910627 heterozigot rs1783129 heterozigot	rs1368439 homozigot rs3212227 heterozigot	rs375947 heterozigot rs1368439 heterozigot
8	N	rs11910627 heterozigot	N	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot
9	rs7749390 heterozigot rs1887415 heterozigot	rs9808753 heterozigot rs1190627 heterozigot	N	rs11575926 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
10	N	N	rs3212227 homozigot rs1368439 heterozigot	rs17885102 heterozigot rs368721970 heterozigot
11	rs7749390 heterozigot	N	rs3212227 homozigot rs1368439 homozigot	rs436857 heterozigot rs11575926 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot

12	N	N	rs1368439 homozigot rs34324765 heterozigot rs3212227 heterozigot	rs141968777 heterozigot
13	N	N	rs1368439 homozigot rs3212227 heterozigot	N
14	rs7749390hetero- zigot	N	rs3213096 heterozigot	N
15	N	N	rs1368439 homozigot rs34324765 heterozigot rs3212227 heterozigot	N
16	rs41288981hetero- zigot	N	rs1368439 heterozigot rs34324765 heterozigot	N
17	N	N	rs1368439 homozigot rs34324765 heterozigot	rs141968777 heterozigot
18	N	N	rs34324765 heterozigot	N
19	rs11914heterozigot	N	rs3212227 heterozigot rs1368439 homozigot	rs368721970 heterozigot
20	N	N	rs1368439 heterozigot	rs11575926 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot rs368721970 heterozigot
21	N	N	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
22	rs7749390 heterozi- got	N	rs3212227 heterozigot rs1368439 homozigot	rs436857 heterozigot rs11575926 homozigot rs11575934 homozigot rs17852635 homozigot rs375947 homozigot rs401502 homozigot
23	N	N	N	rs375947 heterozigot rs401502 hete- rozigot
24	rs11914 heterozigot	N	rs3212227 heterozigot rs1368439 homozigot	N
25	N	N	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot	rs11575926 homozigot rs11575934 homozigot rs17852635 homozigot rs436857 heterozigot
26	N	N	N	rs375947 heterozigot rs401502 hete- rozigot
27	N	N	N	rs11575926 heterozigot rs11575934 homozigot rs375947 homozigot rs401502 homozigot
28	N	N	N	rs11575934 homozigot
29	N	N	N	N
30	N	N	N	rs 436857 heterozigot

Tablo 3: IFNGR1 Geninde Saptanan Polimorfizmler

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Klinik Form	IFNGR1 Geninde Saptanan Polimorfizmler
1	17/K	EP/ TB Lenfadenit	N
2	6/E	EP	N
3	11/E	EP/ TB Lenfadenit	N
4	15/E	EP/ Abdominal TB	N
5	9/E	EP/ Vertebra TB	rs11914 heterozigot
6	4/K	EP/ MSS TB	rs11914 homozigot
7	14/K	EP/ TB Lenfadenit	N
8	16/K	EP/ Abdominal TB	N
9	4 ay/E	EP/ MSS TB	rs 7749390 heterozigot rs1887415 heterozigot
10	3/E	EP/ Miliyer TB	N
11	3/E	EP/ Abdominal TB	rs7749390 heterozigot
12	14/K	EP	N
13	2/E	EP	N
14	1/K	EP	rs 7749390 heterozigot
15	9/K	EP	N
16	14/E	EP/ TB Lenfadenit	rs41288981 heterozigot
17	12/E	EP	N
18	2/E	EP	N
19	2/E	EP	rs11914 heterozigot
20	5/K	EP	N
21	14/K	EP/ Abdominal TB	N
22	15/E	EP/ TB Lenfadenit	rs7749390 heterozigot
23	14/K	EP/ Genital TB	N
24	9/E	EP/ Abdominal TB	rs11914 heterozigot
25	14/K	EP/ TB Lenfadenit	N
26	13/K	EP/ Abdominal TB	N
27	8/E	EP/ Abdominal TB	N
28	12/E	EP/ MSS TB	N
29	8/K	EP/ TB Lenfadenit	N
30	3/K	EP/ MSS TB	N

Tablo 4: IFNGR2 Geninde Saptanan Polimorfizmler

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Klinik Form	IFNGR2 Geninde Saptanan Polimorfizmler
1	17/K	EP/ TB Lenfadenit	rs9808753 heterozigot
2	6/E	EP	N
3	11/E	EP/ TB Lenfadenit	N
4	15/E	EP/ Abdominal TB	rs9808753 heterozigot
5	9/E	EP/ Vertebra TB	rs9808753 heterozigot
6	4/K	EP/ MSS TB	N
7	14/K	EP/ TB Lenfadenit	rs11910627 heterozigot
8	16/K	EP/ Abdominal TB	rs11910627 heterozigot
9	4 ay/E	EP/ MSS TB	rs9808753 heterozigot rs1190627 heterozigot
10	3/E	EP/ Miliyer TB	N
11	3/E	EP/ Abdominal TB	N
12	14/K	EP	N
13	2/E	EP	N
14	1/K	EP	N
15	9/K	EP	N
16	14/E	EP/ TB Lenfadenit	N
17	12/E	EP	N
18	2/E	EP	N
19	2/E	EP	N
20	5/K	EP	N
21	14/K	EP/ Abdominal TB	N
22	15/E	EP/ TB Lenfadenit	N
23	14/K	EP/ Genital TB	N
24	9/E	EP/ Abdominal TB	N
25	14/K	EP/ TB Lenfadenit	N
26	13/K	EP/ Abdominal TB	N
27	8/E	EP/ Abdominal TB	N
28	12/E	EP/ MSS TB	N
29	8/K	EP/ TB Lenfadenit	N
30	3/K	EP/ MSS TB	N

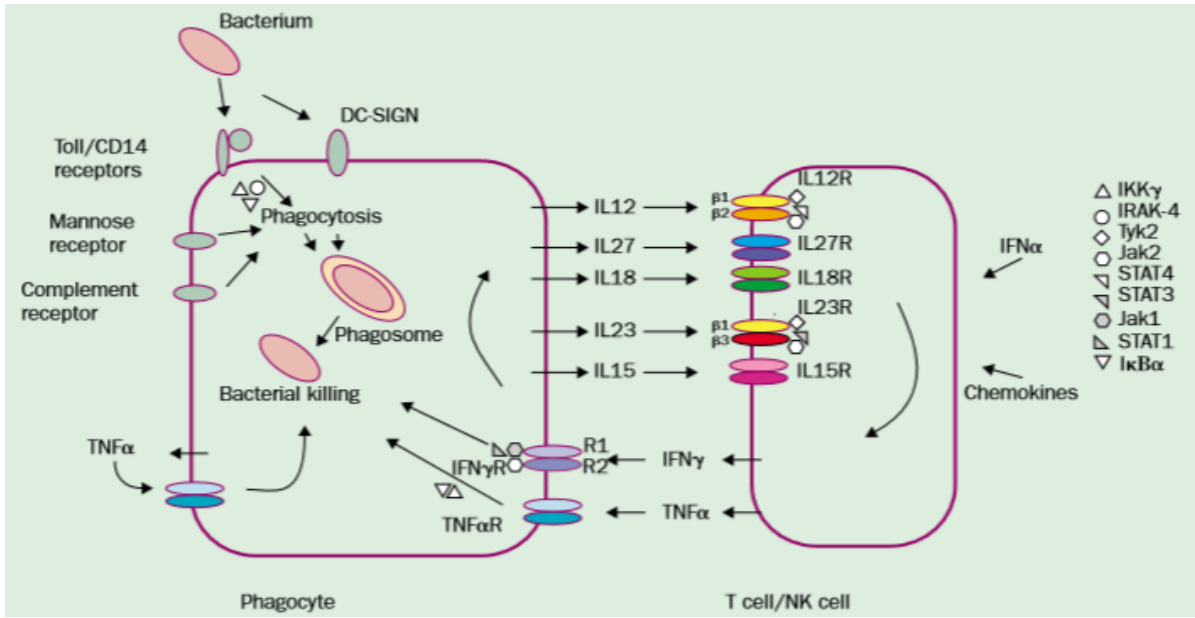
Tablo 5: 12B Geninde Saptanan Polimorfizmler

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Klinik Form	II12B Geninde Saptanan Polimorfizmler
1	17/K	EP/ TB Lenfadenit	N
2	6/E	EP	N
3	11/E	EP/ TB Lenfadenit	N
4	15/E	EP/ Abdominal TB	rs3213096 heterozigot
5	9/E	EP/ Vertebra TB	N
6	4/K	EP/ MSS TB	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot
7	14/K	EP/ TB Lenfadenit	rs1368439homozigot rs3212227 heterozigot
8	16/K	EP/ Abdominal TB	N
9	4 ay/E	EP/ MSS TB	N
10	3/E	EP/ Miliyer TB	rs3212227homozigot rs1368439 heterozigot
11	3/E	EP/ Abdominal TB	rs3212227homozigot rs1368439homozigot
12	14/K	EP	rs1368439homozigot rs34324765 heterozigot rs3212227 heterozigot
13	2/E	EP	rs1368439homozigot rs3212227 heterozigot
14	1/K	EP	rs3213096 heterozigot
15	9/K	EP	rs1368439homozigot rs34324765 heterozigot rs3212227 heterozigot
16	14/E	EP/ TB Lenfadenit	rs1368439 heterozigot rs34324765 heterozigot
17	12/E	EP	rs1368439homozigot rs34324765 heterozigot
18	2/E	EP	rs34324765 heterozigot
19	2/E	EP	rs3212227 heterozigot rs1368439homozigot
20	5/K	EP	rs1368439 heterozigot
21	14/K	EP/ Abdominal TB	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot
22	15/E	EP/ TB Lenfadenit	rs3212227 heterozigot rs1368439homozigot
23	14/K	EP/ Genital TB	N
24	9/E	EP/ Abdominal TB	rs3212227 heterozigot rs1368439homozigot
25	14/K	EP/ TB Lenfadenit	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot
26	13/K	EP/ Abdominal TB	N
27	8/E	EP/ Abdominal TB	N
28	12/E	EP/ MSS TB	N
29	8/K	EP/ TB Lenfadenit	N
30	3/K	EP/ MSS TB	N

Tablo 6: IL12RB1 Geninde Saptanan Polimorfizmler

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Klinik form	IL12RB1 Geninde Saptanan Polimorfizmler
1	17/K	EP/ TB Lenfadenit	rs436857 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
2	6/E	EP	rs436857 heterozigot
3	11/E	EP/ TB Lenfadenit	N
4	15/E	EP/ Abdominal TB	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
5	9/E	EP/ Vertebra TB	rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
6	4/K	EP/ MSS TB	N
7	14/K	EP/ TB Lenfadenit	rs375947 heterozigot
8	16/K	EP/ Abdominal TB	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot
9	4 ay/E	EP/ MSS TB	rs11575926 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
10	3/E	EP/ Miliyer TB	rs17885102 heterozigot rs368721970 heterozigot
11	3/E	EP/ Abdominal TB	rs436857 heterozigot rs11575926 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
12	14/K	EP	rs141968777 heterozigot
13	2/E	EP	N
14	1/K	EP	N
15	9/K	EP	N

16	14/E	EP/ TB Lenfadenit	N
17	12/E	EP	rs141968777 heterozigot
18	2/E	EP	N
19	2/E	EP	rs368721970 heterozigot
20	5/K	EP	rs11575926 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot rs368721970 heterozigot
21	14/K	EP/ Abdominal TB	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot rs436857 heterozigot
22	15/E	EP/ TB Lenfadenit	rs11575926 homozigot rs11575934 homozigot rs17852635 homozigot rs375947 homozigot rs401502 homozigot rs375947 heterozigot
23	14/K	EP/ Genital TB	rs401502 heterozigot
24	9/E	EP/ Abdominal TB	N
25	14/K	EP/ TB Lenfadenit	rs11575926 homozigot rs11575934 homozigot rs17852635 homozigot rs436857 heterozigot rs375947 heterozigot
26	13/K	EP/ Abdominal TB	rs401502 heterozigot
27	8/E	EP/ Abdominal TB	rs11575926 heterozigot rs11575934 homozigot rs375947 homozigot rs401502 homozigot
28	12/E	EP/ MSS TB	rs11575934 homozigot
29	8/K	EP/ TB Lenfadenit	N
30	3/K	EP/ MSS TB	rs 436857 heterozigot



Şekil 1: Tip 1 Sitokin Yolağı