



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SAĞLIKLI BİREYLERDE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
R202Q GENOTİP SIKLIĞININ BELİRLENMESİ**

EMİNE SOLMAZ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ 2017

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTCÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI BİREYLERDE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
R202Q GENOTİP SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Kimyager Emine SOLMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Metin KILINÇ

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN

Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Recep SARAYMEN

KAHRAMANMARAŞ 2017

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Emine SOLMAZ tarafından hazırlanan “ Sağlıklı Bireylerde Ailevi Akdeniz Ateşi R202Q Genotip Sıklığının Belirlenmesi ” adlı bu tez, jürimiz tarafından 27/01/2017 tarihinde oy birliği ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Metin KILINÇ (DANIŞMAN)

Tıbbi Biyokimya, Tıp Fakültesi, KSÜ

Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN

Tıbbi Biyokimya, Tıp Fakültesi, KSÜ (ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Recep SARAYMEN (ÜYE)

Tıbbi Biyokimya, Tıp Fakültesi, ERÜ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Emine SOLMAZ

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi BAP Birimi tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 2016/6-34 YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince mesleki konulardaki bilgi birikimi ve tecrübeleriyle yol gösteren, insani yaklaşımı ve hoşgörüsüyle her konuda desteğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan büyük onur duyduğum, bilimselliği ve çalışma disiplini örnek aldığım tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Metin KILINÇ'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yardımcı olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN'a ve Sayın Prof. Dr. Ergül Belge KURUTAŞ'a,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında emeği geçen Eda GANİYUSUFOĞLU'na,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarıyla yanımda olan basta Hatice SAĞER'e ve Tıbbi Biyokimya'daki tüm bölüm arkadaşlarıma,

Yüksek lisans başvurusu için gerekli olan belgeleri benim adıma enstitüye götürerek bu eğitime başlamamda öncülük eden değerli abim İbrahim Halil SOLMAZ'a,

Tıbbi olarak her konuda bilgisine başvurduğum, tecrübeleriyle beni aydınlatan ve yardımlarıyla yanımda olan kıymetli kardeşim Dr. Seda SOLMAZ'a,

Özveriyle ve azimle çalışan, geleceğin güzide doktor adayları olan canım kardeşlerim Melek SOLMAZ ve Ali SOLMAZ'a,

Varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim, her konuda yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli annem ve babama,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu araştırma, 2016/6-34 YLS kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

SAĞLIKLI BİREYLERDE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ R202Q GENOTİP SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Kimyager Emine SOLMAZ

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Genellikle Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde görülebildiği gibi, göçler nedeniyle tüm dünyada belirli oranlarda görülmektedir. Karın ağrısı, ateş, artrit, artralji ve eritem gibi klinik belirtilerle karakterize bir hastalıktır. Tanı klinik olarak konmasına rağmen genetik çalışmalarla mutasyon tipinin ortaya konması tedavinin şekillendirilmesinde önem taşımaktadır. R202Q mutasyonu bir polimorfizm olarak bölgemizde sık olarak tek başına, bileşik veya birden fazla mutasyon ile birlikte bulunabilmektedir.

Bölgemizde ne sıklıkta olduğunu görmek amacı ile herhangi bir AAA klinik belirtisine sahip olmayan ve daha önce AAA tanısı almayan sağlıklı 50 hastane personelinden rastgele kan alındı. Alınan kanlarda exon 2 gen bölgesinde R202Q mutasyonu araştırıldı. Sonuç olarak sağlıklı bireylerden 17 (%34) olguda heterozigot R202Q mutasyonu, 1 (%2) olguda homozigot R202Q mutasyonu, 2 (%4) olguda R202Q/E148Q kompleks mutasyonu, 2 (%4) olguda E148Q heterozigot mutasyonu, 2 (%4) olguda E230Q heterozigot mutasyonu tespit edildi. 28 olguda herhangi bir mutasyon tespit edilemedi.

Bu durum da bize göstermektedir ki R202Q mutasyonu oldukça yüksek oranda görülmekle birlikte klinik belirti vermediği ve polimorfizm olarak nitelendirilmesinin gerektiği ancak diğer mutasyonlarla bir arada bulunduğu özellikle homozigot olgularda genotip fenotip ilişkisinin araştırılmasında yarar olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), *MEFV* geni, R202Q

Sayfa Adedi: 77

Danışman: Prof. Dr. Metin KILINÇ

DETERMINATION OF R202Q GENOTYPE FREQUENCY OF FAMILY MEDITERRANEAN FEVER IN HEALTHY INDIVIDUALS

Master Thesis

Chemist Emine SOLMAZ

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive genetic disease that is inherited. Generally, as can be seen in countries bordering the Mediterranean Sea, it is seen in specific proportions all over the world due to migration. Abdominal pain, fever, arthritis, arthralgia is a disease characterized by clinical symptoms such as erythema. Although the diagnosis is made clinically, the identification of the type of mutation with genetic studies is important in shaping the treatment. The R202Q mutation can be found in our region as a polymorphism, often alone, in combination with a compound or multiple mutations.

We randomly sampled blood from 50 healthy hospital personnel who did not have any AAA clinical signs and who did not previously acquire AAA to see how often in our region. The R202Q mutation in the exon 2 gene region was investigated in the blood of the recipient. In conclusion, heterozygous R202Q mutation was found in 17 (34%) healthy individuals, homozygous R202Q mutation in 1 (2%), R202Q/E148Q complex mutation in 2 (4%), E148Q heterozygous mutation in 2 (4%), E230Q heterozygous mutation 2 (4%) was detected. In 28 cases, no mutation could be detected.

This situation shows us that R202Q mutation frequency is not clinical signs is seen in a very high rate and it is necessary to qualify as polymorphism but which in combination with other mutations is thought to be useful to investigate the genotype-phenotype relationship in homozygous patients.

Key Words: Familial Mediterranean Fever (FMF), *MEFV* gene, R202Q

Page Number: 77

Supervisor: Prof. Dr. Metin KILINÇ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	I
ÖZET.....	II
İNGİLİZCE ÖZET	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA).....	3
2.2. Etiyoloji.....	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Genetik	5
2.5. Patogenez.....	12
2.6. Klinik Belirtiler	14
2.7. Tanı Kriterleri	21
2.8. Tedavi	23
2.9. Genotip – Fenotip İlişkisi	26
2.10. Moleküler Teknikler	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Gereç	31
3.2. Yöntemler.....	31
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR.....	49
8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	60
9. TABLOLAR DİZİNİ	61
10. DİZİ DİZİNİ.....	62
11. EKLER DİZİNİ.....	63
12. EKLER	64
13. ÖZGEÇMİŞ	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	: Adenin
A	: Alanin
AA	: Amiloid A
AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
AA1	: Serum amiloid A1
AA2	: Serum amiloid A2
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Arg	: Arjinin
ASC	: Adaptör protein
BB-ZF	: B box zinc finger domain
C	: Sitozin
C	: Karboksi ucu
CC	: Coiled coil domain
cc	: Kübik santimetre
°C	: Santigrat derece
C1	: Kompleman 1
C3	: Akut faz reaktanı
C4	: Akut faz reaktanı
C5a	: Kompleman 5a
cDNA	: Tamamlayıcı deoksiribonükleik asit
CRP	: C- reaktif protein
D	: Aspartik asit
ddH ₂ O	: Deiyonize su
del	: Delesyon
dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ddNTP	: Dideoksinükleotid trifosfat
dATP	: Dideoksiadenin trifosfat
dCTP	: Dideoksisitozin trifosfat
dGTP	: Dideoksiguanin trifosfat
dNTP	: Deoksinükleotid trifosfat
dTTP	: Deoksitimin trifosfat
E	: Glutamik asit
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromyografi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
F	: Fenilalanin
FMF	: Familial Mediterranean Fever
g	: Gram
G	: Glisin
G	: Guanin
Glu	: Glutamik asit
Gln	: Glutamin
H	: Histidin

HCl	: Hidroklorik asit
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
I	: İzolösin
IL	: İnterlökin
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1 β	: İnterlökin-1 β ta
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
K	: Lizin
K ⁺	: Potasyum iyonu
kb	: Kilobaz
KCl	: Potasyum klorür
kDa	: Kilo Dalton
L	: Litre
Lys	: Lizin
M	: Metiyonin
M	: Molar
μ g	: Mikrogram
μ l	: Mikrolitre
<i>MEFV</i>	: Ailevi Akdeniz Ateşi geni
mg	: Miligram
Mg ⁺²	: Magnezyum iyonu
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MW	: Moleküler ağırlık
N	: Asparjin
ng	: Nanogram
OH ⁻	: Hidroksil
p	: Kromozomun kısa kolu
P	: Prolin
P ₃₂	: Fosfor 32
PAN	: Poliarteritis Nodoza
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
pH	: Asitlik-Bazlık Derecesi
pKa	: Asit ayrışma sabitinin (-) logaritması
PXE	: Pseudoxantoma elasticum
PyD	: Pysin domaini
Pysin	: Pysin proteini
Q	: Glutamin
R	: Arginin
RE	: Restriksiyon endonükleaz
s	: Saniye
S	: Serin
SAA	: Serum Amiloid A
SAA1	: Serum Amiloid A1
SAA2	: Serum Amiloid A2
SAA3	: Serum Amiloid A3
sIL- 2R	: Serum interlökin-2 reseptör

T	: Timin
T	: Treonin
Taq	: Thermus aquaticus
TBE	: Tris-Borik asit-EDTA
TNF	: Tumor nekroz faktörü
TNF- α	: Tumor nekroz faktörü alfa
TLR2	: Toll Like Receptor 2
UTR	: UnTranslated Region
UV	: Ultraviyole
V	: Valin
V	: Volt



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), belirli dönemlerde tekrarlayan abdominal ağrı, ateş, artrit, artralji ve erizipel benzeri eritem gibi klinik belirtilerle ortaya çıkan otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (1). FMF, Akdeniz kökenli toplumlarda başta olmak üzere, genellikle Askenazi olmayan Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türklerde görülmektedir (2). Yaygın popülasyon ve göç hareketleri sonucunda tüm dünyada belirli düzeylerde görülmeye başlanmıştır (1).

FMF hastaları için tehlike oluşturan en önemli komplikasyon belirtisi amiloidoz gelişimidir. Amiloid birikimi sonucunda kalp, karaciğer, böbrekler, gastrointestinal sistem, dalak, testis ve tiroid etkilenmektedir (1). Kolşisinin, FMF ataklarının sıklığını ve şiddetini azalttığı gibi amiloid gelişimini de önlemede etkili olduğu belirtilmektedir (3). Türk FMF'li hastalarda oluşan amiloid birikimi diğer toplumlara oranla daha yüksek düzeyde görüldüğü saptanmıştır (4). Türkiye'de FMF hastalığının görülme sıklığı 1:1000 iken Türk toplumundaki taşıyıcılık oranı 1:5 olarak tespit edilmiştir (5).

AAA hastalarının varlığı ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından tespit edilmiştir. Bu hastalığı 1945 yılında Siegal'in "Benign Paroksizmal Peritonit" şeklinde tanımlaması sonrasında Sohar ve Heller de ayrıntılı bir şekilde tanımlamışlardır (6). 1992 yılında *MEFV* geni lokusu 16. kromozomun kısa kolu üzerinde (16p13.3 noktasında) bulunduğu saptanarak, 1997 yılında Uluslararası FMF Konsorsiyumu ve Fransız FMF Konsorsiyumu tarafından birbirlerinden tamamen bağımsız olarak klonlanmıştır (7, 8, 9). *MEFV* geni 781 aminoasit içeren pyrin/marenostrin adıyla tanımlanan proteini kodlamaktadır. Bu proteinin fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen inflamasyonun kontrol edilmesinde ve nötrofil aktivitesinin inhibe edilmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (8, 9).

MEFV geni ekzon 2 gen bölgesinde bulunan R202Q mutasyonunun, M694V mutasyonu ile cis pozisyonda olduğu belirtilmiştir (10). R202Q gen değişimi, ilk kez 1998 yılında Bernot tarafından tanımlanmıştır (11). Mutasyon bulunmayan kromozomlarda %15 ve ekzon 10 gen bölgesi dışında mutasyon saptanan kromozomlarda ise %16 olarak tespit

edilmiştir. Bu bulgular sonucunda R202Q gen değişiminin yaygın görülen bir polimorfizm olduğu belirtilmiştir (11).

Yapmış olduğumuz çalışmamızda sağlıklı 50 bireyin 28'inde mutasyona rastlanmamıştır. Bu durum da bize göstermektedir ki R202Q mutasyon oranı sıklığı oldukça yüksek oranda görülmekle birlikte klinik belirti vermediği ve polimorfizm olarak nitelendirilmesinin gerektiği ancak diğer mutasyonlarla bir arada bulunduğu özellikle homozigot olgularda genotip fenotip ilişkisinin araştırılmasında yarar olacağı düşünölmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA),

Familial Mediterranean Fever (FMF)

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), belirli dönemlerde tekrarlayan 38-40 °C dereceye varan ateş ile birlikte karın ağrısı, göğüs ve eklem ağrısı, diz, bilek ve dirsek ağrıları ve erizipel benzeri eritem gibi klinik belirtiler içeren bir hastalıktır. Hastalığın diğer bir belirtisi sinoviyal ve serözal membranların inflamasyonuna bağlı gelişen febril ataklardır (12). Yaygın olarak Akdeniz çevresi toplumlarında görülmekte olan otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. FMF hastalığı, Askenazi olmayan Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplarda daha sık görülürken, Almanya, İspanya, İtalya ve Fransa gibi ülkelerde de rastlanmaktadır (13).

AAA atakları dönem dönem tekrarlayan akut sinovit ile 1-3 gün süren asemptomatik olan bir hastalıktır (13). Duygusal ve fiziksel stres, soğuk hava maruziyeti, menstruasyon, ağır fiziksel aktiviteler gibi durumlar AAA ataklarının oluşmasına sebep olmaktadır (14). Ataklar sırasında yüksek sedimantasyon hızı, C reaktif protein, lökositoz ve artmış fibrinojen gibi akut faz reaktanları görülmektedir (15). Hastalığın en tehlikeli komplikasyonu olan amiloid gelişimi, asemptomatik olarak görülmekte ve kalp, karaciger, böbrek gibi diğer organları da etkilemektedir (13).

FMF, genel olarak çocukluk ve genç erişkinlik döneminde gelişmekte ve hastaların %80'inde 20 yaş öncesi dönemde görülmektedir. Klinik belirtiler hastaların %75'inde ilk 10 yılda, %25'inde ise ilk 4 yıl içerisinde geliştiği belirtilmektedir (16).

2.2. Etiyoloji

AAA hastalığı ilk kez 1908 yılında New Yorklu hekim Janeway ve Mosenthal tarafından tekrarlayan yüksek ateş, abdominal ağrı, plörezi ve lökositozu olan 16 yaşındaki Yahudi genç bir kız hastada saptanmış ve “paroksizmal bir hastalık” şeklinde tanımlanmıştır (17). Siegal, 10 Askenazi Yahudisi ile birlikte aynı belirtileri kendisinde de saptanmış ve “Benign Paroksizmal Peritonitis” adıyla tanımlamıştır (18). 1948 yılında Reiman hastalığı

“Periyodik hastalık” şeklinde tanımlamıştır (19). İlk kez 1951 yılında Catton ve Mamou tarafından hastalığın ailevi olduğu vurgulanmaktadır. 1956 yılında ise FMF hastalarında amiloid gelişimi olduğunu ve hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını bildirmişlerdir (20). İlk kez Heller ve Sohar hastalığı tüm ayrıntısıyla açıklayarak, “Ailevi Akdeniz Ateşi” ismiyle yayınlamışlardır. Aynı yazarlar 1961 yılında da hastalığın otozomal resesif geçişli olduğunu bildirmişlerdir (21, 22).

Türkiye’de ilk FMF hastalığı 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından erişkin bir bireyde saptanarak “Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu” şeklinde tanımlanmıştır (23). AAA hastalığı, periyodik ateş, periyodik peritonit, familial paroksizmal poliserozit, benign paroksizmal peritonit, Ermeni hastalığı, La maladie periodique gibi tanımlanmasına rağmen günümüzde yaygın olarak Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) adıyla kullanılmaktadır (24).

2.3. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Askenazi olmayan Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türklerde görülen otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (25).

Askenazi olmayan Yahudilerde AAA’nın görülme sıklığı 1/250 ve 1/500 iken, Türklerde 1/1075 ve Orta Anadolu’da ise 1/395 olarak tespit edilmiştir (26, 27). Hastalığın görülme oranı İsrailde 1:1000, Ermenistan’da ise yaklaşık 1:500 olduğu belirtilmektedir. Ürdün, Suriye, Lübnan gibi Orta Doğu ülkelerinde de AAA hastalarına rastlanmaktadır. Ayrıca Almanya, Amerika, Fransa, Yunanistan, İtalya, Girit ve Kuzey Afrika ülkelerinde de belirli düzeylerde görülmektedir (13). FMF’in yaygın görüldüğü Akdeniz ülkeleri Şekil 2.1.’de gösterilmiştir (28).



Şekil 2.1. FMF hastalığının yaygın görüldüğü Akdeniz ülkeleri.

Hastalığın taşıyıcılık oranı Askenazi Yahudilerinde 1/11, Ermenilerde ve Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/7, Türklerde ise 1/5 olarak tespit edilmiştir (26, 29). Bu hastalığın yaklaşık 2000-2500 yıl önce Orta Doğu'da ortaya çıktığı ve Anadolu, Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Ön Asya bölgeleri olmak üzere yayıldığı bildirilmiştir (30).

Yapılan araştırmalar Türkiye'de AAA hastalığının Trakya, Batı Anadolu, Kuzey Anadolu Bölgesi'nde sık görülmekle birlikte Sivas ilinde yaygın görüldüğü tespit edilmiştir. Hastalığın görülme sıklığı 1:1000 iken sağlıklı bireylerde taşıyıcılık oranı 1:5 olarak belirtilmiştir (31).

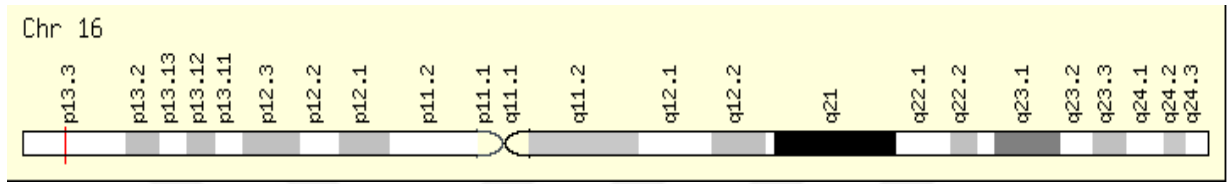
AAA hastalığının erkeklerde ve kadınlardaki görülme sıklığı 1,5-2.0:1.0 olarak tespit edilmiştir (32). Hastalıktan her iki cinsiyetin de benzer düzeylerde etkilendiği görülsede, erkeklerde daha sık rastlandığı tespit edilmiştir (25).

2.4. Genetik

2.4.1. MEFV geni

FMF'den sorumlu olan *MEFV* (MEditerranean FeVer) geni; 15 kilobazlık, 10 ekzondan oluşan, 3505 nükleotid, 781 aminoasit içeren 16. kromozomun kısa kolu (16p13.3)

üzerinde bulunmaktadır (15). Latince pyrexia: ateş düzenleyeci protein, Amerika'da Pysin, Latince de Marenostrium: Akdeniz'in adı, Fransızların Marenostrium şeklinde tanımladıkları bir proteini kodlamaktadır (15, 5, 33). 1992 yılında FMF'den sorumlu *MEFV* geni, 16. kromozomun kısa kolu üzerinde (16p13.3 noktasında) bulunduğu saptanmıştır. 1997 yılında Uluslararası FMF Konsorsiyumu ve Fransız FMF Konsorsiyumu tarafından aynı gen birbirlerinden bağımsız şekilde klonlandığı bildirilmektedir (7, 8, 9). *MEFV* geninin 16. kromozomdaki bölgesi Şekil 2.2.'de gösterilmiştir (34).



Şekil 2.2. *MEFV* geni 16. kromozom lokalizasyonu.

MEFV geninin bulunduğu bölge marker kullanarak belirlenmiştir. *MEFV* geni 285kb'lık D16S468/16S3070 (telomerik) ve D16S3376 (sentromerik) aralığında olduğu saptanmıştır. Bu bölgede 3,7 kb'lık *MEFV* geni tamamlayıcı DNA (cDNA) embriyo gelişimi, kan hücreleri gelişimi, tümör oluşumu ve inflamasyon kontrolünden sorumludur. 10 ekzon büyüklüğünde ve 3505 nükleotidden oluşan cDNA, 781 aminoasit içeren bir proteini kodlamaktadır (35). *MEFV* geni cDNA dizisi Dizi 2.1.'de olduğu gibidir (36).

```

1 ggaagccaga cagctggctc ggcctctcc tgctcagcac catggctaag acccctagtg
61 accatctgct gtcaccctg gaggagctgg tgcctatga cttcgagaag ttcaagtta
121 agctgcagaa caccagtgtg cagaaggagc actccaggat cccccggagc cagatccaga
181 gagccaggcc ggtgaagatg gccactctgc tggtcaccta ctatggggaa gactacgccg
241 tgcagctcac cctgcaggtc ctgcgggcca tcaaccagcg cctgctggcc gaggagctcc
301 acagggcagc cattcaggaa tattcacac aagaaaacgg cacagatgat tccgcagcgt
361 ccagctcctt gggggagaac aagcccagga gcctgaagac tccagaccac cccgagggga
421 acgaggggaa cggccctcgg ccgtacgggg gcggagctgc cagcctgcgg tgcagccagc
481 ccgagggcgg gagggggctg tcgaggaagc cctgagcaa acgcagagag aaggcctcgg
541 agggcctgga cgcgcagggc aagcctcgga cccggagccc ggcctgccg ggcgggagaa
601 gccccggccc ctgcagggcg ctagaggggg gccagggcca ggtccggctg cgcagaaacg

```

661 ccagctccgc ggggaggctg caggggctgg cggggggcgc cccggggcag aaggagtgca
721 ggcccttcca agtgtacctg cctcgggaa agatgcgacc tagaagcctt gaggtcacca
781 ttctacagg ggagaaggcg cccgcaaadc cagaaattct cctgactcta gaggaaaaga
841 cagctgcgaa tctggactcg gcaacagaac cccgggcaag gccactccg gatggagggg
901 catctgcgga cctgaaggaa ggccctggaa atccagaaca ttcggtcacc ggaaggccac
961 cagacacggc tgcgagtccc cgctgccacg cccaggaagg agaccagtt gacggtacct
1021 gtgtgcgtga ttctgcagc tccccgagg cagtttctgg gcacccccag gcctcaggca
1081 gccgtcacc tggctgcccc cggtgccagg actcccatga aaggaagagc ccgggaagcc
1141 taagcccca gccctgcca cagtgaagc gccacctgaa gcaggtccag ctgcttctt
1201 gtgaggatca cgatgagccc atctgcctca tctgcagtct gattcaggag caccaaggcc
1261 accgggtgcg cccattgag gaggtgcccc tggaacacaa gaagaaaatt cagaagcagc
1321 tggagcatct gaagaagctg agaaaatcag gggaggagca gcgactctat ggggaggaga
1381 aggcagtgag ctttctgaaa caaactgaag cgctgaagca gcgggtgagc aggaagctgg
1441 agcaggtgta ctacttctg gaacagcagg agcatttctt tgtggcctca ctggaggacg
1501 tgggccagat ggttgggagc atcaggaagg catatgacac ccgcgtatcc caggacatcg
1561 ccctgctcga tgcgctgatt ggggaactgg agccaagga gtgccagtca gaatgggaac
1621 ttctgcagga cattggagac atcttcaca gggctaagac agtgcctgct cctgaaaagt
1681 ggaccactcc tcaagagata aaacaaaaga tccaactcct ccaccagaag tcagagtttg
1741 tggagaagag cacaaagtac ttctcagaaa cctgcgcttc agaatggaa atgttcaatg
1801 ttccagagct gattggcgct caggcacatg ctgttaatgt gattctggat gcagaaaccg
1861 cttaccccaa cctcatcttc tctgatgac tgaagagtgt tagacttga aacaagtggg
1921 agaggctgcc tgatggcccg caaagatttg acagctgtat cattgttctg ggctctccga
1981 gtttctctc tggccgctg tactgggagg tggaggttgg agacaagaca gcatggatcc
2041 tgggagcctg caagacatcc ataagcagga aagggaacat gactctgtcg ccagagaatg
2101 gctactgggt ggtgataatg atgaaggaaa atgagtacca ggcgtccagc gttccccga
2161 cccgctgct aataaaggag cctcccaagc gtgtgggcat cttcgtggac tacagagttg
2221 gaagcatctc cttttacaat gtgacagcca gatcccat ctatacttc gccagctgct
2281 ctttctctg gcccttcaa cctatcttca gcctgggac acgtgatgga gggaagaaca
2341 cagctctct gactatctgt ccagtgggtg gtcaggggccc tgactgaatg cccaacactg
2401 catctcttt cctgcttctg gcctgtatc ttgcattcac actcaatagt cacggaatgc
2461 cgactagggt ctagctgcta tgggaaatgc aaaaataaca aatatgttac tgtgccacg
2521 gagcctacc gattatagca gaggtaagt aggaacgaac atgttagtca atccgggtga
2581 agacatgtac tgatgacaca ccatggattt cagaggagga agtacggagt cgttcataa
2641 tccgccctg gtgggtggca ctctcaggtg ctctgaaca gaagattgg ccctcattt

2701 ccctcagaac cccacggcaa ggatatatgt ccccttggtc tctctgcttc tgtcttgagg
2761 atatgggaag cctagagaaa cgcaagcaga ctggattggg atagaagtat ttgtgtacct
2821 ggattaatga actatgattt tttttttt ttttgagac caaatcttgc tctgtggccc
2881 aggctggagt gcagtggcac gatctcagct cactgcaacc tccacctccc aggttcaage
2941 gattctctg cctcagcctc ctgagcagct gggattacag gtgcgtgcca ccacaccagg
3001 ctggttttct tgtattttta gtagagacgg gggtttcacc atgtagcca ggctggtctc
3061 gaactcctga cctcaggtga tccaccgcc tcagcctccc aaagtgctgg gattacaggc
3121 atgagccact gtgcccggcc tatgattctt tttttttt tttttgaga caaagttttg
3181 ctcttgctac ccaggtgga gtgcagtgg gcaatcttg ctcactgcaa cctccgctc
3241 ccaggtcaa gagattctc tgcctcagcc tccgaagtag ctgggattac aggcgcccgc
3301 caccatgccc ggctaattt ttgcatttt agtagacatg aggtttcatc atgttgcca
3361 ggccggtctc aaactcctga cctcaggtga tgcaccacc tcagcctccc aaagtgcagg
3421 gattacagge atgagccacc atgcctggcc atgattctta agagaattga ctgggcctca
3481 tgaataaaaa aattagaaaa tctaaaaaaa a

Dizi 2.1. *MEFV* geni cDNA dizisi.

2.4.2. *MEFV* mutasyonları

M694V

MEFV geni cDNA dizisinde 2080. nükleotidde, Metiyonin→Valin aminoasitinin yer değiştirmesi ve 1170. nükleotidde A>G transisyonu şeklinde bilinmektedir (9, 8). Askenazi olmayan Yahudilerde sık görülürken, Türklerde %51,4 oranında görülmektedir (37).

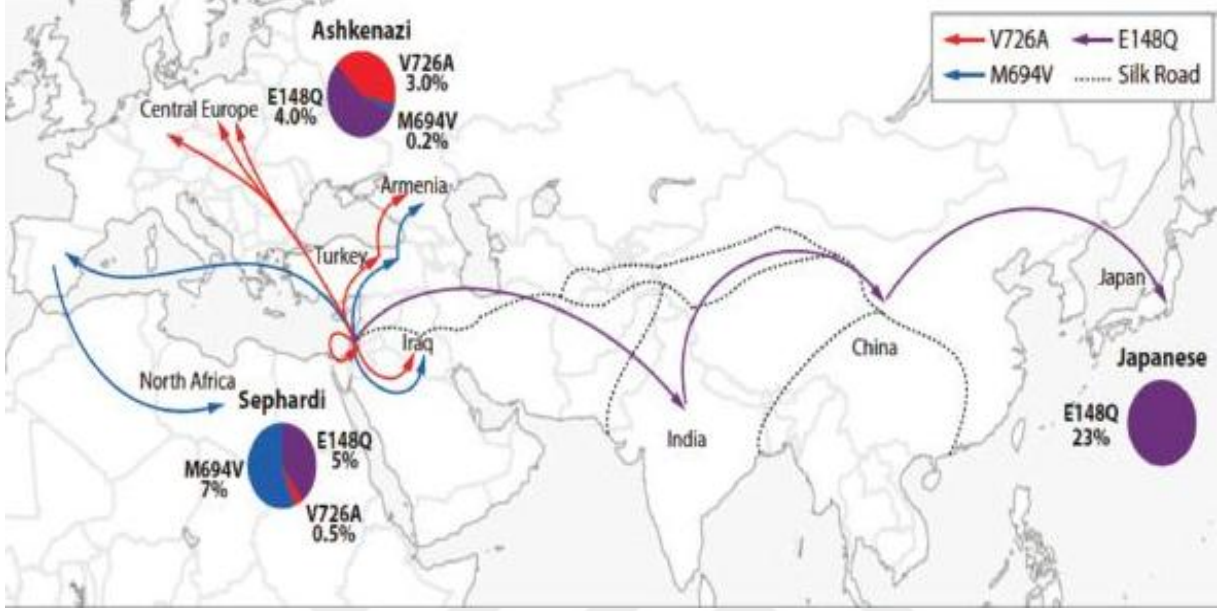
M680I

MEFV geni 2040. nükleotidde, G>C transisyonu ile birlikte Metiyonin→İzolösin aminoasitinin yer değiştirmesi sonucu tanımlanmıştır. İlk kez Ermeni bir AAA'lı hastada saptanmıştır (9, 8). Ermenilerde yaygın görülürken, Türklerde %14,4 oranında görülmektedir (37).

V726A

MEFV geni cDNA dizisinin 2177. nükleotidde, C>T transisyonu ile Valin→Alanin aminoasitin yer değiştirmesi ile bilinen mutasyondur. İlk kez Dürzi bir ailede saptanmıştır (8).

Askenazi ve Irak Yahudilerinde yaygın görülürken, Türklerde % 8,6 olarak görülmüştür (37). Etnik kökenlere göre yaygın görülen *MEFV* geni mutasyonları Şekil 2.3.'te gösterildi (28).

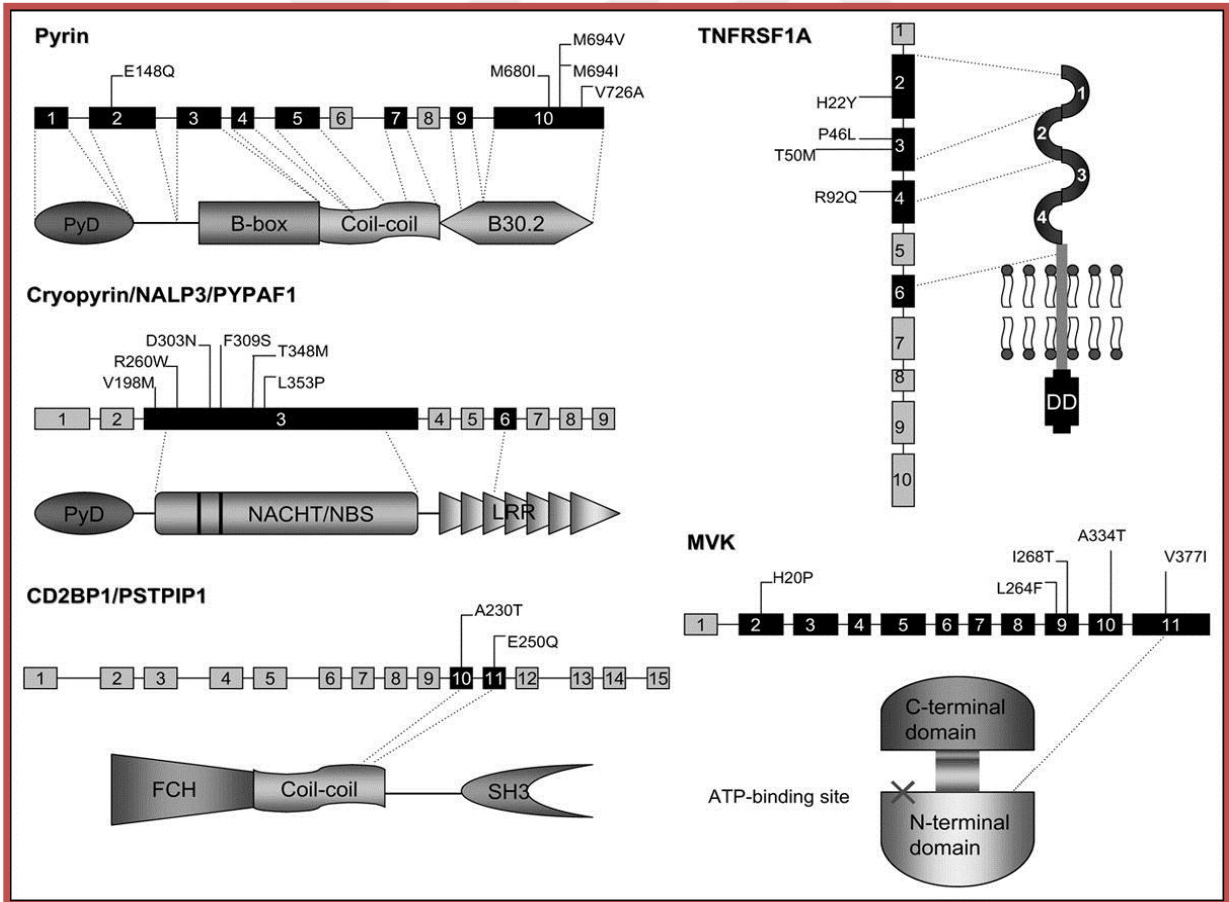


Şekil 2.3. Etnik kökenlere göre yaygın görülen *MEFV* geni mutasyonları.

M694V, V726A ve M680I mutasyonları ile birlikte, 2. ekzonda E148Q, E167D ve T267I, 3.ekzonda P396S, 5. ekzonda F479L ve 10. ekzonda M694I, K695R, A744S, R761H, M694del ve I692del gibi yeni mutasyonlar saptanmıştır (38, 15). Saptanan mutasyonların çoğu yanlış anlamlı mutasyon olmakla birlikte proteinin yapısı ve işlevinde değişikliğe neden olmaktadır. 2017 yılı FMF veri tabanında 317 gen değişimi bildirilmiştir (Şekil 2.4.) (10). Ekzon 1'de 10 mutasyon, ekzon 2'de 101 mutasyon, ekzon 3'te 34 mutasyon, ekzon 4'de 3 mutasyon, ekzon 5'te 26 mutasyon, ekzon 7'de 2 mutasyon, ekzon 8'de 5 mutasyon, ekzon 9'da 4 mutasyon ve ekzon 10'da 90 mutasyon tanımlanmıştır (10).

veya sinoviyal hücrelerde görülebildiği yer alsada sadece beyaz kan hücrelerinde saptanmıştır. Lenf düğümleri, dalak, kemik iliği veya göğüs kemiği arkasında bulunan iç salgı bezlerinde bu gen aktif değildir. Bu sonuca göre gen ekspresyonu sadece nötrofillerde belirgin düzeyde aktiftir (40).

Pyrin, biyolojik görevini tamamlamış veya hasarlı hücrelerin zararsız bir şekilde ortadan kaldırılması ile gerçekleşen hücre ölümü ve inflamasyonun kontrolünde yer alan proteindir. Pyrin'in FMF hastalığındaki yeri ve işlevi net olarak bilinmemekle birlikte, inflamasyon önleyici işlevi olduğu ileri sürülmektedir. Proteinin N-ucunda bulunan pyrin domaini, ASC adaptör proteini ile etkileşerek, kaspaz-1 aktivasyonunu ve IL-1 β salınımını düzenlemektedir. Meydana gelen mutasyonlar pyrin domainin işlevine engel olmakta ve inflamasyondaki baskılayıcı etkisini devre dışı bırakmaktadır (41). Pyrin proteininde işlevi olan 4 domain ve mutasyonları Şekil 2.5.'te yer almaktadır (42).



Şekil 2.5. Pyrin proteininin yapısal domainleri ve mutasyonları.

2.5. Patogenez

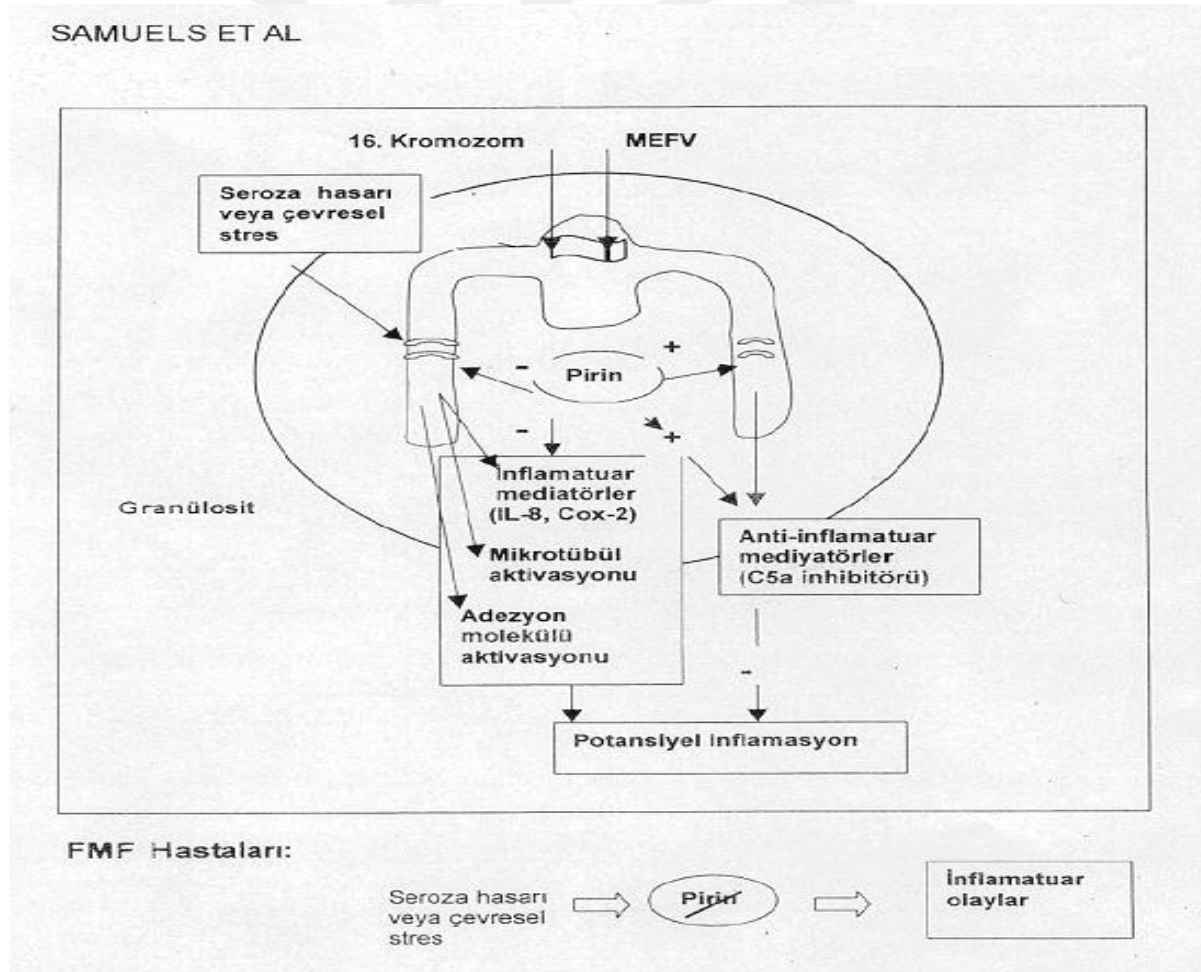
MEFV, araştırmacıların ateř dzenleyen protein anlamına gelen pyrin ya da Akdeniz'in eski adı olan marenostirin adıyla tanımladıkları sağlıklı bireylerde inflamasyon kontrolünde görevli proteini kodlamaktadır. *MEFV* geninde oluşan mutasyonlar, pyrinin fonksiyonel işlevini yerine getirmesine engel olmakta ve inflamasyonun kontrol altına alınamamasına neden olmaktadır. FMF hastalarında ortaya çıkan 5 mutant pyrinin varlığından kaynaklandığı dűőünölmektedir (43). Bu proteinin, nűtrofil aktivesinin kontrolünde ve inflamasyonu baskılayarak inhibe edilmesinde görev aldığı dűőünölmektedir (8, 9).

AAA atakları sırasında inflamasyon oluşması sonucu oluşan bűlgede nűtrofil artışı gözlenmektedir. Sonuç olarak AAA hastaları ile AAA olmayan hastalardaki nűtrofil aktivitesi arasında farklılıkların olduğu tespit edilmiştir. Semptomsuz AAA hastalarındaki nűtrofillerin ısı ya da hipotonik uyarılar ile lizozim salgısında ve ışık ısımada artış olduğu saptanmıştır (44, 45).

MEFV geninde bulunan pyrinin iřlevinin bilinmesiyle AAA patogenezi ve inflamasyon oluřum ařamalarının bilinebileceđi belirtilmiřtir (46). İNFLAMASYON, nűtrofiller tarafından oluřtuđu için pyrinin nűtrofil hűcresindeki iřlevi oldukça önemlidir. Pyrinin sinovyal ve peritoneal hűcrelerdeki yetersiz düzeyde oluřu, fonksiyonel proteinin özđü yapısına etkisinin bulunmadıđını göstermektedir (47). *MEFV* geninde oluřan mutasyonlardan dolayı pyrin fonksiyonel iřlevini yerine getirememektedir. Buna bađlı olarak gerçekteřen nűtrofil aktivitesinin de kontrol altına alınamamasına ve hűcrelerin serozal dokulara geçiřine neden olmaktadır. Hűcrelerin ne için serozal dokulara geçiř yaptıđı net olarak bilinmemektedir (47).

FMF atakları esnasında akut faz reaktanları olan C-Reaktif Protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) düzeyinde artış gözlenmiřtir. Sitokinler için yapılan arařtırmalar sonucu ataklar sırasında Tűmör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) ve İnterlűkin IL-2, IL-6, IL-8 yüksek düzeyde tespit edilmiřtir (44). AAA hastalarının ataksız dűnemleri ile klinik belirtisi bulunmayan AAA tařıyıcılarında CRP düzeylerinin AAA tanısı olmayanlara göre daha yüksek oranda olduđu gözlenmiřtir (48). İNFLAMATUAR kontrolű sırasında oluřan bir bozukluk atak oluřumuna sebep olmaktadır. AAA hastalarının eklem ve peritoneal sıvısında bulunan C5a inhibitűr protein aktivitesi yetersizliđinin inflamasyona neden olduđu dűőünölmektedir.

Bu proteinin eksikliği seröz zarlarda inflamasyona neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu hastaların eklem ve peritoneal sıvılarından alınan örneklerde C5a inhibitör aktivitesi saptanmamıştır. Granülositler için önemli bir kemoatraktan olan C5a'yı inhibe etmekle görevli olan inhibitör eksikliği sonucu akut inflamatuvar atak oluşabileceği ileri sürülmektedir (32). Eklem ve periton sıvıları C5a komplemanının göçünü engelleyen inhibitör protein taşımaktadırlar. Bu protein, kompleman C5a'yı inhibe ederek inflamasyonu kontrol altında tutmaktadır. C5a kendini ve IL-8'i inhibe etmektedir. IL-8, etkili proinflamatuvar sitokindir. Diğer bir stokin TNF- α , IL-1 üretimini artırarak veya hipotalamustaki ateş merkezini uyararak vücut ısısında artışa neden olduğu ileri sürülmektedir. AAA hastalarının atakları esnasında TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek düzeyde olduğu gözlenmiştir. Kolşisinin bu sitokinlerin aktivitesini önlemede etkin olduğu ileri sürülmektedir (44). AAA patofizyolojisi Şekil 2.6.'da gösterilmiştir (49).



Şekil 2.6. AAA patofizyolojisi.

2.6. Klinik Belirtiler

Ailevi Akdeniz ateşi, belirli dönemlerde tekrarlayan atak ve yüksek ateş (38,5-40 °C) ile birlikte görülen genetik bir hastalıktır. Peritonit, plörezi, artrit, perikardit gibi semptomlar ile birlikte AA tipinde nefrodik amiloidoz gelişimi ile ortaya çıkan bir hastalıktır (50, 51). AAA'nın önemli bir bulgusu olan ve 38,5-40 °C arası görülen yüksek ateş 1-3 gün sürmektedir. Çocuk hastalarda ağrı ve inflamasyon dışında 40 °C'ye varan ateş yükselmeleri görülmektedir. AAA'da ortaya çıkan bu belirtilerin viral faranjit veya tonsilit olduğu sanılmaktadır (25).

Klinik belirtiler, genellikle çocukluk dönemi veya genç erişkinlikte ortaya çıkmaktadır. AAA semptomları hastaların %75'inde ilk 10 yılda, %80'inde ise ilk 20 yılında görülmektedir (16). FMF atakları aniden gelişen, kısa süreli devam eden (1-3 gün) ve tedavi olmadan kendiliğinden geçen ataklardır. Ataklar düzensiz aralıklarla ortaya çıkmaktadır. Ataklar arası dönemlerde hastaların durumunun normal düzeyde olduğu ve herhangi bir klinik belirti bulunmadığı gözlenmiştir (52).

FMF hastaları klinik olarak ikiye ayrılmaktadır. Hastaların çoğunda ateş, karın ağrısı ve inflamasyon atakları gibi semptomlar mevcut iken amiloidoz gelişimi görülmekte ise bu tip hastalar Fenotip I adıyla tanımlanmaktadır. FMF'in klinik belirtileri ortaya çıkmadan ileri yaşlarda (13-15 yaş) amiloidoz gelişimi görülmekte ise bu tip hastalar Fenotip II olarak gruplanmaktadır. Fenotip II tipi hastalarında amiloidoz gelişene kadar hastalık asemptomatiktir (53).

FMF'in tipik semptomları olan ateş (%96), peritonit (%91), plörezi (%57), artrit/artralji (%45), erizipel benzeri eritem (%13) ve amiloidoz (%2) oranlarında tespit edilmiştir (54). Hastalığın diğer semptomları; baş ağrısı, aseptik menenjit, perikardit, splenomegali, skrotal tutulum, miyalji, purpura ve proteinüridir. Hastalığın en tehlikeli komplikasyonu kronik böbrek yetmezliğine neden olan amiloidoz gelişimidir (51).

Hastalığın erkeklerde ve kadınlarda görülme oranı 1,20:1'dir. Bunun nedeni hastalık fenotipinin kadınlardaki inkomplet penetransı veya *MEFV* geninin iki allelinde de mutasyon taşıyan kız zigotlardaki artan embriyonik ölümden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (55).

2.6.1. Ates

Ataklar esnasında genel olarak 38,5-40 °C civarında seyreden, 1-3 gün içinde kendiliğinden geçen önemli bir bulgudur (51). Hastaların yaklaşık %90'ında ateş görülmekte ve ilk 24 saat içerisinde geçmektedir. Tanı için önemli bir bulgudur (30).

2.6.2. Abdominal ağrı

AAA'nın %90'ında görülen bir bulgudur. Karının değişik bölgelerinde aniden ortaya çıkan ve tüm abdominal bölgeye yayılan ağrılar olarak bilinmektedir. Hastanın muayenesinde rebound hassasiyet, karın kaslarında rijidite, karında distansiyon ve azalmış bağırsak sesi çok sık rastlanan bulgularıdır (52). Bağırsak seslerindeki azalma ve radyografide ince bağırsağın birçok bölgesinde görülen küçük sıvı seviyeleri akut batın hastalıklarının olabileceğini ileri sürmektedir. Abdominal ağrı, apandisit benzeri ve kas ağrıları şeklinde karının tüm bölgesinde yaygın görülmektedir. Atak sonrasında bazı hastalarda kabızlık görülmesine rağmen, hastaların %30'unda diyare gözlenmektedir. Hastayı analiz eden doktorlar hastada karın ağrısı ile birlikte diğer AAA tanı kriterleri de bulunmasına rağmen, ilk apandisit olabileceğinden şüphelenmektedirler. FMF belirtileri ilk 20 yıl içerisinde görülmektedir. Klinik belirtilerin kendiliğinden geçmesi ve apandisitinin alınması sonrası tekrar ortaya çıkması farklı bir hastalığın olabileceği şüphesini taşımaktadır (54).

2.6.3. Plörezi

Hastaların %15-30'unda plevral atak olarak ortaya çıkar. Solunum seslerinde azalma, solunum sırasında kalp ve göğüs ağrısı oluşması gözlenmektedir. Ataklar akut olarak gelişmekle birlikte, oluşan bu semptomlar kısa sürede kendiliğinden geçmektedir (56). Ermeni hastalarda yüksek düzeyde plörezi görülürken, Arap, Yahudi ve Türk hastalarının %50'sinde plevral atak şeklinde görülmektedir (54). Göğüs ağrısı unilateral olmakla birlikte plöreziye benzer ve 1-3 gün sürmektedir. Unilateral febril plörit ani gelişen ve önceden bilinmeyen tekrarlarla devam etmektedir. Kendiliğinden kısa sürede geçmesi, uzun süren infeksiyöz plöritten ayırt edilebilmesini sağlamaktadır (52).

2.6.4. Perikardit

FMF hastalarında nadir görülen, akut ataklarla gelişen ve 1-3 gün içerisinde kendiliğinden geçen bir semptomdur (56).

2.6.5. Artiküler Ataklar

AAA hastalarında yaygın görülen ve ataklar şeklinde gelişen önemli semptomlardan biridir (43). Atak bulguları Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde yaygın görülmekle birlikte, Ermeniler, Türkler ve Irak kökenli Yahudilerde daha az görülmektedir (33). Sefardik hastaların yaklaşık %75'inde oluşmakla birlikte bu hastaların %16'sında semptomların varlığı da tespit edilmektedir (19).

Akut şekilde gelişen, diz, ayak bileği, omuz, dirsek ve el bileği gibi bölgelerde görülen, 1-2 gün sürede kendiliğinden geçen ataklardır (57, 25). Bu bölgelerde şiddetli ağrı ile birlikte eklem hareketlerini de kısıtlamaktadır. Kızarıklık ve vücuttaki ısı artışı nadir görülmektedir. Kısa süreli artritlerde ağrı ve inflamasyon hızlı bir şekilde kendiliğinden geçerken, uzun süreli artritlerde özellikle kalça ekleminde ciddi düzeyde hasarlara neden olabilmektedir. Ataklar hafif travmalar veya fazla enerji kaybedilen yürüyüşler ile ortaya çıkmaktadır (52). AAA artritinin ani gelişmesiyle birlikte 3 spesifik özelliği bulunmaktadır;

1. İlk 24 saatlik sürede yüksek ateş ile birlikte artrit görülmesi.
2. Ayak bileği, diz ve kalça gibi eklemlerini etkilemektedir.
3. Semptomlar ve yakınmalar ilk 24- 48 saat içinde aniden ortaya çıkmakta ve sonrasında kendiliğinden geçmektedir (52).

Synoviyal sıvı sterildir ve nötrofil bakımından zengin olduğu için bulanık görünümündedir. Çocuklarda eklem tutulması şeklinde görülmektedir. Yaygın olarak alt ekstremitte eklemleri tutulmasına rağmen, büyük eklemlerin ekstremitelerinde de monoartrit gözlemlenmektedir (52, 54).

2.6.6. Miyalji

İlk kez 1994 yılında Langevitz ve arkadaşlarının yaptığı araştırma ile 12 FMF hastasında fibril miyaljinin varlığı bilinmektedir. Karın ağrısı, yüksek ateş (38,5 °C), miyalji, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (100 civarında), lökositoz ve hiperglobulinemi ile birlikte ortaya çıkmaktadır. AAA'lı çocuk hastaların %10'unda kas ağrısı görülmektedir. Fiziksel egzersiz sonrası özellikle bacak ve diz altı bölgesinde kısa süreli ağrılara neden olmaktadır (58).

FMF hastalarının %25'inde miyalji mevcuttur. Purpura, diyare, artrit/artralji, vaskülit, nefritte görülebilmektedir. Semptomlar tedavi uygulanmadığı sürece 4-6 hafta etkisi sürebilmektedir. Tedavi için profilaksi kolşisin ile birlikte kortikosteroidler kullanılmaktadır (59).

Uzamış febril miyaljinin patogenezi otoimmün sistemi içermesine rağmen EMG'de ve kas biyopsisi sonucunda elde edilen kas enzimlerinin normal sınırlar içinde olduğu ve anormal bir bulguya rastlanmadığı belirtilmiştir (58, 60).

2.6.7. Erizipel benzeri eritem

AAA'lı hastalarda erizipel benzeri eritem bulgularının görülme oranı %3 ile %46 iken, çocuk hastalarda %11 olarak saptanmıştır (54, 52). Bu lezyonlar düzgün sınırlı kırmızı plaklar şeklinde erizipel benzeri eritem olarak tanımlanan döküntülerdir. Ağrılı, sıcak ve şiş şeklinde gözlenen, 10 ile 35 cm²'lik alanı kaplayan lezyonlardır. 1-2 gün süren yüksek ateş ve artrit ile birlikte ayak bileği ile diz arasında veya ayak sırtında görülen döküntülerdir (25, 52).

Ayak bileğinde artrit bulunan hastalarda erizipel benzeri eritemin sık görüldüğü saptanmıştır. Yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl eritemler görülmekle birlikte ayrıca ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema ve nodozum gözlenen lezyonlardır. Ayrıca M694V homozigot formunun erizipel benzeri eritem haricindeki diğer cilt bulguları ile bir ilişkisinin bulunmadığı belirtilmiştir (61).

2.6.8. Vaskülit

FMF hastalarında Henoch Schönlein Purpurası (HSP) ve Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi gelişen vaskülitlerin, sağlıklı bireylere oranla yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir (62). FMF'li çocuk hastaların yaklaşık %5'inde Henoch Schönlein Purpurası (HSP) görülürken, %1'inde Poliarteritis Nodosa (PAN) görülmektedir (63). PAN, FMF hastalarında erken yaşlarda perirenal hematoma ile birlikte görülmektedir (64).

Behçet hastalığı, Türk araştırmacı Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanan bir tür vaskülitir. Behçet hastalığının FMF'li hastalarda yaygın görüldüğü ileri sürülmektedir (62). Hastalık kış aylarında üst solunum yolu enfeksiyonu ile ortaya çıkmakta ve mevsimsel açıdan farklılık göstermektedir (65).

2.6.9. Nadir görülen tutulumlar

2.6.9.1. Splenomegali

Akut orşit ile nadir olarak görülmekte iken amiloidoz gelişimi ile birlikte görülmemektedir (66). Çocuk hastaların %34'ünde splenomegali, %3'ünde ise hepatomegali tespit edilmiştir (61). Splenomegali hastalarının yaklaşık %30'u FMF hastası olmakla birlikte genellikle amiloidoz görülmemektedir (67).

2.6.9.2. Skrotal tutulum

Skrotal inflamasyon %5'den az oranda çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmektedir. FMF hastalığına ait skrotal inflamasyon belirtileri farklıdır. Bu belirtiler 12 saat içerisinde şiddetli ağrı, ateş, skrotal şişme, ödem şeklinde gelişir. Testis torsiyonu ve testis sintigrafisinde hiperperfüzyon görülmesidir (66).

2.6.9.3. Nörolojik tutulum

FMF hastalarında ataklar esnasında baş ağrısı şikayeti ve nadir olarak aseptik menenjit de görülebilmektedir. Ayrıca febril konvülsiyonlar ve EEG anormallikleri de saptanmıştır (68, 69).

2.6.9.4. Pelvik tutulum

Kadın AAA hastalarında abdominal ataklar ile birlikte pelvik yapışıklıkların oluşması gebeliğin oluşumunu olumsuz etkilemektedir (70). AAA ataklarının, hamile kişilerde erken doğumlara ve düşüklere sebep olduğu düşünülmektedir. Kolşisin, hamilelerde meydana gelen pelvik yapışıklık oluşmasını önleyerek gebeliği kontrol altına almaktadır (14).

2.6.10. Ataklar arası dönemler

Kronik artritli bulunan hastalar hariç AAA hastalarının ataklar arası geçen sürede ateş ve inflamasyona rastlanmamaktadır. Amiloidoz gelişimi olmaksızın fizik muayenede dalak büyümesi gözlenmektedir (71). Ataklar arası dönemde hastaların bulgularında düşük düzeyde anemi, artmış fibrinojen düzeyi ve serum immunglobulinlerinde artış görülmektedir. Bazı hastaların hastalık öncesi geçirdiği cerrahi operasyon veya tekrarlayan ataklar nedeniyle karın içi yapışıklıklar da oluşabilmektedir (72).

2.6.11. Amiloidoz

Amiloidoz, organ ve dokularda fibriler proteinlerin birikmesi ile gelişen protein metabolizması hastalığıdır. İlk kez 1955 yılında AAA amiloidoz ilişkisi tanımlanmıştır. AAA hastalığının en tehlikeli komplikasyonu, böbrekleri etkileyerek kronik böbrek yetmezliğine neden olan amiloidoz gelişimidir. Amiloidoz, nefrotik sendrom gelişimi, böbrek üstü bezi, gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak gibi sistemleri etkilerken hastalığın ileri evrelerinde ise kalp, akciğer, tiroid bezi ve testisleri de etkileyebilmektedir (73). Amiloidoz gelişimi sonucu oluşan klinik bulgular erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Ayrıca meydana gelen ölümlerin %90'ı 40 yaş altı, %6'sı ise 10 yaşın altındaki hastalarda görülmektedir (74).

FMF hastalarında gelişen amiloidoz, Amiloid A (AA) proteini birikiminden kaynaklanan ciddi bir komplikasyondur. Karaciğerde üretilen ve akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA)'nın yıkımı sonucu oluşan protein olduğu ileri sürülmektedir. Kronikleşmiş proteinüri olarak AAA hastalarında görülen ve böbrek yetmezliğine neden olan AA tipi bir amiloidozdur. (25, 52).

Proteinüri, renal amiloidoz gelişiminin erken evrelerinde görülmektedir. Bu nedenle FMF hastalarında düzenli idrar tetkiklerinin yapılması zorunludur. Tanının kesin olarak konulması için renal veya rektal biyopsi yapılmalıdır (49). FMF hastalarında amiloidoz tanısında kullanılan duyarlılık, renal biyopsi de %88, rektal biyopsi de %75 olmasına rağmen gingival örnekleme de %19 olarak bildirilmiştir. Kemik iliği biyopsisi ile karın yağ dokusu alınması amiloidoz tanısı için önemli olan diğer unsurlardır. Diyaliz ve böbrek nakli amiloidoz gelişen hastalarda yaşam sürelerini uzatırken, kolşisin ile birlikte uygulandığında dokularda ortaya çıkan amiloid birikimini de önlediği ileri sürülmektedir (54).

Febril atak esnasında serum amiloid A konsantrasyonu 100-1000 kat arasında artabilmekte ve hastaların %30'unda ataklar arası dönemde konsantrasyonun yüksek düzeyde olduğu görülmektedir (75). SAA1 ve SAA2, sekonder amiloid plaklarının başlıca komponentleri olan amiloid A1 (AA1) ve amiloid A2 (AA2) proteinlerinin serum prekürsörleridir. İnsan SAA akut-faz izotipleri SAA1, SAA2 ve SAA3 olan 3 farklı bölge kodlanmaktadır. SAA'nın plazmada yüksek konsantrasyonlarda olması, dokularda AA proteinleri birikimine neden olurken, amiloidoz gelişimi için yeterli olmadığı gözlenmiştir. Amiloidogenezin genetik alt yapısını belirlemek için SAA polimorfizmleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (76).

FMF hastalarında görülen amiloidoz gelişiminin, atakların görülme sıklığı, süresi ve şiddeti ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Ateş ve inflamasyonun ortaya çıkmasından önce böbreklerde amiloid birikimi olan hastalarda fenotip II gözlenmesi ile oluşmaktadır (51). Etnik köken, kalıtım ve çevresel faktörlerin amiloidoz gelişimi için etken olabileceği ayrıca toplumlara göre farklılık gösterdiği de ileri sürülmüştür. FMF hastalarında amiloidoz görülme sıklığı Askenazi olmayan Yahudilerde %80 ve Anadolu'da yaşayan Türklerde %60 oranında tespit edilmiştir. Son yapılan araştırmalar sonucunda, Türk FMF hastalarında amiloidoz gelişimi %7-%13, Iraklılar, Askenazi Yahudileri ve Araplarda ise daha az düzeylerde saptanmıştır. FMF hastalarında kolşisinin düzenli kullanılması amiloidozun görülme sıklığını azaltmıştır (51).

Kuzey Afrika Yahudilerinde amiloidoz gelişimi görülen FMF hastaları için yapılan araştırmalarda M694V mutasyonu ilk olarak saptanmıştır. Ayrıca V726A homozigot mutasyonu ve dört Türk çocuk hastada V726A heterozigot mutasyonu da tespit edilmiştir (77). Amiloidoz gelişimi, M694V mutasyonu dışında diğer mutasyonlarda da

görülebilmektedir. Kolşisinin tüm mutasyon tiplerinde düzenli kullanılması ile amiloidoz birikiminin önlenebileceği ileri sürülmüştür (78, 77).

2.7. Tanı Kriterleri

FMF, 20 yaş öncesinde görülmesi, aile öyküsünde amiloidoz ve FMF hastalığı bulunması ve diğer ateşli hastalıkların olmaması gibi tanı kriterlerinden oluşmaktadır (37). Hastalığın ani gelişmesi ve şiddetli atak sonrasında kısa bir süre içerisinde belirtilerin kendiliğinden geçmesi tanı için önemli bulgulardır (67). FMF'e ait klinik belirtisi bulunmayan hastaların tanısını tespit etmede *MEFV* geni mutasyonlarının etkili olduğu ileri sürülmüştür. Hastalarda farklı semptomların oluşması, aile öyküsünün bulunmaması ve ait olduğu kökenin bilinmemesi durumunda genetik tanıya bakılmalıdır (51). Tanı için yetişkin FMF hastalarında Tel-Hashomer ve Livneh kriterleri oluşturulmuştur. 1997 yılından itibaren FMF tanısı için Tel-Hashomer tanı kriteri yaygın olarak kullanılmaktadır (37). Tel-Hashomer kriterinde (Tablo 2.1.) kesin tanı da iki majör kriter veya bir majör kriter, iki minör kriter; muhtemel tanı da ise bir majör ve bir minör kriter belirleyici olmaktadır (79).

Tablo 2.1. Tel-Hashomer kriterleri.

Majör kriterler

- Poliserozit varlığında tekrarlayan ateş atakları
- Başka bir hastalıkla ilişkisi olmayan AA tipi amiloidoz
- Düzenli kolşisin kullanımına yanıt verme

Minör kriterler

- Tekrarlayan ateşli ataklar
- Erizipel benzeri eritem
- Birinci derece akrabada FMF varlığı

Livneh kriterinde kesin tanı için en az bir majör kriter ya da en az iki minör kriter olması gerekmektedir. Livneh kriterleri Tablo 2.2.'de olduğu gibidir (37).

Tablo 2.2. Livneh kriterleri.

Majör kriterler

- Peritonit (yaygın)
- Plörit ya da perikardit
- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- Yalnızca ateş

Minör kriterler

- İnkomples abdominal ataklar
- İnkomples göğüs atakları
- İnkomples artrit atakları
- Egzersiz ile bacakta ağrı
- Düzenli kolşisin kullanımına yanıt verme

Yalçinkaya ve ark. (37) göre, çocuk hastalardaki kesin tanı için en az iki kriter olması gerekmektedir olup çocuk hastalardaki kriterleri Tablo 2.3.'te olduğu gibidir.

Tablo 2.3. Yalçinkaya ve ark. (37) çocuk hastalardaki kriterleri.

- Üç ataktan fazla ateşin 38 °C'den yüksek olması ve 6-72 saat süre görülmesi
- Üç ataktan fazla karın ağrısının 6-72 saat süre devam etmesi
- Üç ataktan fazla göğüs ağrısının 6-72 saat süre devam etmesi
- Üç ataktan fazla artritinin 6-72 saat süre devam etmesi ve oligoartrit
- Aile öyküsünde FMF hastalığının varlığı

2.7.1. Laboratuvar bulguları

FMF'e özgü bilinen bir laboratuvar testi olmadığından tanıyı semptomlar belirlemektedir (50). Atak esnasında laboratuvar bulgularında sola kayma, lökositoz, eritrosit ve sedimentasyon hızı artışı, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A, fibrinojen, C3 ve C4 olan akut faz reaktanlarında artış görülebilmektedir. Atak arası dönemde bu bulgular normal

düzydedir. Yapılan araştırmalar sonucu serum amiloid A'nın (SAA) subklinik inflamasyonu belirlemede önemli bir faktör olduğu kanısına varılmıştır (80, 51).

AAA atakları sırasında geçici süre ile albuminüri ve hematüri görülebilmektedir (54). Ataklar sırasında IL-1, IL-6 ve TNF yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Ataklar arası dönemde IL-6'nın yüksek olması subklinik inflamasyonun olduğunu düşündürmektedir (81). Serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır (82). FMF ile ortaya çıkan sinovitte bulunan sinovyal sıvı bulanıktır. İnflamatuvar steril bir sıvıdır ve viskozitesi korunmuştur (66).

Ataklar sırasında tümör nekroz faktörü salgılanması, interlökin-1 ve interferon önemli düzeyde artmaktadır. Amiloidoz gelişimi olmayan hastalarda idrar analizi normal değerlerde gözlenmekte ve atak sırasında geçici proteinüri görülebilmektedir. Amiloidoz gelişen hastalarda ise kalıcı proteinüri görülmektedir (66). Amiloidozun birikiminin ilk belirtisi olan proteinürüyi erken saptamak için düzenli idrar tetkiki yapılması tavsiye edilmektedir (26).

2.8. Tedavi

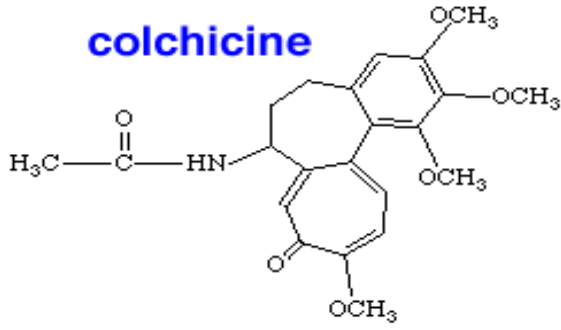
2.8.1. Kolşisin

Kolşisinin ilk kez 1972 yılında Goldfinger tarafından FMF ataklarının önlenmesinde etkin tedavi olduğu ileri sürülmektedir (80). Karadeniz'in doğu kıyısı bölgesinde yer alan ve eski adıyla Colchis olan bölgede yetiştirilmektedir. Latince adı colchicum olan çayır safranı bitkisinden elde edilmektedir. Kolşisin ilk kez 6. yüzyılda gut hastalığının tedavisi için tavsiye edilmiştir (30). Çayır safranı Şekil 2.7.'de olduğu gibidir (28).



Şekil 2.7. Çayır safranı (colchicum autumnale).

Alkaloid yapılu kolşisinin kimyasal formülü N-(5, 6, 7, 9, tetrahidro-1, 2, 3, 10, tetrametoksi-9 oksobenzo(a)heptain-7-il) asetamid, trisiklik yapısında bir trimetoksi halkası, yedinci pozisyonda bir asetamid ile yedi üyeli halka ve bir tropolonik halkası bulunmaktadır (30, 83). Kolşisinin kimyasal yapısı Şekil 2.8.'de olduğu gibidir (28).



Şekil 2.8. Kolşisinin kimyasal yapısı.

Kolşisin, etil alkol ve kloroformda iyi çözünürken su ve eterde az çözünmektedir. Fizyolojik pH'da (pKa 12,8, MW 398) yağda iyi çözüldüğünden vücut dokularına geçişi hızlıdır (83). Kolşisin nötrofil artışı saptayarak yeni mikrotübüllerin oluşumunu, hücre içi geçişi, intraselüler fibrilerin ortaya çıkmasını ve kemotaksisi önlemektedir. İnflamasyon olan kısma lökosit geçişini engellemektedir. Membranlardaki endotel hücrelerinde E-selektin, nötrofilde L-selektin salınımını azaltarak, nötrofilin serozal dokuya geçişini engellemektedir (35, 7).

Kolşisin, AAA ataklarının sıklığı ve şiddetini azaltarak kontrol altına almaktadır. Kanda SAA düzeyini azaltarak, dokularda amiloidoz gelişimini sağlayan amiloid gelişimini ve birikimi engellemektedir (14). Kolşisin, beyaz kan hücreleri ve endotel hücrelerinde bulunan adezyon moleküllerini azaltmaktadır. Bu sebeple inflamasyon olan bölgeye lökosit geçişini de engellemektedir (35). AAA hastalarının periton ve serozal sıvılarında C5a inhibitörü azaldığı saptanmıştır. AAA hastalarında C5a inhibitör eksikliği ile inflamasyonun arttığı düşünülmektedir. Kolşisinin serozal hücrelerde C5a aktivitesini artırarak AAA atakları ve inflamasyon oluşumunu engellediği tespit edilmiştir (84).

Proteinürisi bulunmayan, çeşitli organ ve doku işlevleri normal düzeyde olan erişkin hastalarda kolşisinin başlangıç dozu, yaş ve vücut ağırlığına bakılmaksızın 1mg/gün olması gerektiği belirtilmiştir (80, 30). Çocuk hastalarda ilacın dozu vücut ağırlığına göre belirlenmeli ve başlama dozu 0,5-1 mg/gün olarak önerilmektedir. Atakların kontrol altına alınmadığı durumlarda inflamasyon baskılanana kadar 1,5-2 mg/gün doz verilebileceği önerilmektedir. Kolşisin tedavisi gören hastalarda %65 düzelme, %30 kısmi düzelme sağlanırken, %5 tedaviye yanıt alınmadığı belirtilmiştir (30). Tedavi süresince karaciğer fonksiyon testleri ve serum kreatinin düzeyleri takip edilmelidir (37). Kolşisinin yaygın görülen yan etkileri gastrointestinal sistemi içermekle birlikte, karın ağrısı, kramp ve diyaredir (80).

Karaciğer metabolizması sitokrom P450 (CYP 450) sistemi tarafından demetilasyon içermektedir. Kolşisin karaciğerde metabolize edilerek ve oral dozun %10-25'i değişmeden idrarla atılmaktadır (83).

Kolşisinin kadın ve erkek üreme sistemine olan etkileri net olarak bilinmemektedir. Kolşisin ve erkek infertilitesi ile ilişkin henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat erkeklerde uzun süre kullanılması sonucu sperm sayısında azalma görüldüğü, ilaç tedavisinin kesilmesi ile sperm sayısında artış olduğu gözlenmektedir (85). Kadın infertilitesi ile ilişkin yapılan bir araştırmada ise hamilelik öncesi ve hamilelik sürecinde kolşisin tedavisi uygulanan gebelerin çocuklarında anomaliliğe rastlanmamıştır (70). Hamilelerde ilacın dozu azaltılarak 0,5-1 mg/gün olması tavsiye edilmektedir. Gebelik süresince ilaca devam edilmesi ve amniyosentez yapılması tavsiye edilmektedir (37, 51). Laktasyon döneminde kolşisin süte az miktarda geçtiği için emzirme dönemi sürecinde ilaca devam edilebileceği belirtilmektedir (54). Kolşisinin hastalarda bulantı, kusma, diyare, sperm azlığı, emilim bozukluğu (laktöz intoleransı), kas gevşemesi, sinirlerin zarar görmesi gibi yan etkileri de bulunmaktadır (86).

Kalıtım ve çevresel etkenlerden kaynaklanan bireysel farklılıklar, kolşisin tedavisinde değişik cevaplar vermektedir. Kolşisinin etkin oluşu 3 faktöre bağlıdır. Birinci faktör tedavi başlangıcındaki böbrek hastalığı düzeyi, ikinci faktör uygulanmakta olan ilacın dozu, üçüncü faktör ise tedaviye başlama anındaki klinik belirtilerdir (87).

2.9. Genotip-Fenotip İlişkisi

FMF hastalarında yaygın görülen dört *MEFV* mutasyonu, Fenotip I (M694V %38, M680I %8, V726A %4, E148Q %4) ve Fenotip II (M694V %51,5, M680I %9, V726A %2,9, E148Q %3,5) (29).

FMF klinik olarak üç fenotipe ayrılmaktadır. Tip 1, yaygın görülen kısa süreli tekrarlayan inflamasyon atakları ve serozit ile birlikte ateş, peritonit, sinovit, plörit, perikardit, orşit ve menenjit içermektedir. Tip 2, FMF'in en tehlikeli komplikasyonu olan reaktif amiloid (AA) ile ilişkili amiloidoz gelişimidir. Tip 3, FMF hastalığına özgü semptom ve AA tipi amiloidoz gelişimi olmadan homozigot veya bileşik durumdaki iki *MEFV* mutasyonunun ortaya çıkmasıdır (88).

M694V homozigot genotipi, düzenli kolşisin uygulanmayan FMF hastalarında, erken yaşlarda ortaya çıkışı, yaygın plörezi, artrit ve amiloidoz oluşumu ile karakterizedir. Bu bulgular M694V homozigot mutasyonun hastalığındaki şiddetini göstermektedir. E148Q mutasyonunda ise hastalık hafif şekilde seyretmektedir (89, 90, 91). M694V homozigotluğu ile Yahudiler, Ermeniler ve Araplarda ortaya çıkan risk faktörü amiloid gelişimidir. M694V dışında farklı mutasyon taşıyanlarda da amiloidoz gelişimi olduğu saptanmıştır (90, 54).

2.10. Moleküler Teknikler

2.10.1. DNA ekstraksiyonu

Kan örneklerinde bulunan DNA'lar fenol/kloroform yöntemi ile ekstrakte edildi ve etanol eklenerek çöktürüldü.

2.10.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), spesifik bir DNA dizisinin in-vitro ortamda çoğaltılması yöntemidir. İlk kez 1983 yılında Kary Mullis tarafından bir polimeraz enzimi ile gerçekleştirildiği için polimeraz zincir reaksiyonu adıyla tanımlanmıştır. PCR, DNA klonlamasını basitleştirerek, rekombinant DNA araştırmaları için geliştirilen bir yöntemdir (92).

PCR, az miktarda DNA ile özgül DNA dizilerinin çoğaltılmasıyla yapılan yöntemdir. PCR yöntemi ile belirlenen bölgeyi çoğaltmak için, spesifik DNA nükleotid dizisine ilişkin bilgi gereklidir. DNA'ya bağlanacak tek zincirli iki oligonükleotid primer sentezinde bu bilgi kullanılmaktadır. Bu primerler, çoğaltılan tek zincirli DNA molekülü tamamlayıcı dizisi ile hibridize olmaktadır. Yüksek sıcaklığa dayanabilen DNA polimeraz enzimi, deoksinükleotid trifosfatların (dNTP) kullanması ile çalışılan DNA'nın hedef bölgesinin sentezini yapar. Kofaktör olan Mg^{+2} iyonu ve tuzlar (genellikle Tris ve KCl), polimeraz çalışmasında tampon görevi yapan maddelerdir (92).

PCR reaksiyonu, DNA'nın yüksek ısıda birbirinden ayrılması (denatürasyon), sentetik oligonükleotidlerin hedef DNA'ya bağlanması (hibridizasyon), zincirin uzaması (polimerizasyon) ve bu siklusların belirli sayıda tekrarlanması ile oluşmaktadır. Reaksiyondaki bu adımlar bir PCR döngüsünü oluştururken, çoğaltılacak ürün miktarı bu döngünün tekrarlanma sayısına bağlıdır. Her döngüde oluşan yeni DNA zincirinin sayısı iki katına çıkar ve oluşan bu yeni zincirler bir sonraki döngü için kalıp görevi görürler. Bir döngü yaklaşık 4-5 dakika sürer ve birçok kez tekrar edilmektedir. İşlem, thermocycler (ısı dönüştürücü) makinelerde, döngü sayısı ve sıcaklığı belirlenen programda otomatik bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemle; klonlama, dizi analizi, klinik tanı ve genetik analiz gibi çok miktarlarda hedef DNA parçaları oluşmaktadır (93, 92).

PCR reaksiyonunda çoğaltılacak olan çift zincirli DNA, 90-95 °C'de yaklaşık 5 dakika ısıtılarak tek zincirli hale getirilir. Sıcaklık 50-70 °C'ye getirilerek, primerler tek zincirli hale getirilen DNA'ya bağlanır. Bu primerler 15-30 nükleotid uzunluğunda yapay oligonükleotidlerden oluşmaktadır. Çoğaltılacak DNA uçlarında bulunan tamamlayıcı dizilere bağlanarak, kalıp DNA sentezinin başlangıç ve bitiş noktalarında görevlidirler. DNA ve polimeraz reaksiyon karışımı sonucu 70-75 °C'de DNA sentezi gerçekleşmektedir. DNA polimeraz enzimi sayesinde, nükleotidler 5' ucundan 3' ucuna doğru eklenerek, primerlerin uzaması sağlanmaktadır. Aynı enzim hedef DNA'nın iki zincirli kopyasını oluşturmaktadır (92, 94).

PCR reaksiyonunda kullanılan DNA polimeraz enzimi ve *Thermus aquaticus*'dan izole edilen yüksek sıcaklığa dayanıklı Taq polimeraz enzimi, hızlı DNA sentezi yaptığı ve yüksek ısıda iyi çalıştığı için tercih edilen enzimlerdir. PCR'dan iyi bir sonuç alınması birçok faktöre bağlıdır. Taq DNA polimerazın etkin olduğu pH değeri çalışma süresi boyunca

korunmalıdır. Bu yüzden Tris. HCl pH: 8,4 olan son reaksiyon konsantrasyonu 10 mM olarak kullanılmalıdır. PCR karışımında bulunan tek değerlikli katyon olan, özellikle 50-60 mM düzeyinde K^+ ve 100 $\mu\text{g/ml}$ jelatinin çoğalmada artış sağladığı belirlenmiştir (92).

DNA polimeraz enziminin çalışması için gerekli olan önemli faktörlerden biri +2 değerliğe sahip olan Magnezyum (Mg) elementidir. Pozitif yüklü olması ile negatif yük içeren DNA molekülleri arasına girmekte ve oligonükleotidleri DNA moleküllerine kolayca bağlamaktadır (92). DNA, dNTP ve proteinlerin tamamı Mg^{+2} iyonu bağladığından; her PCR yapılışında Mg^{+2} konsantrasyon ayarı yapılmalıdır. Mg^{+2} iyonlarının fazla olması enzim spesifikliğini azaltırken, az olması enzimin inaktif olmasına neden olur (93). PCR'daki önemli faktörlerden birisi deoksinükleotid trifosfatlar (dNTP)'dir. dNTP'nin son konsantrasyonu 2 mM olarak kullanılır. PCR reaksiyonu esnasında ortamda dTTP, dCTP, dATP, dGTP olmalıdır. Doğru ürünün oluşmasında kullanılan her bir deoksinükleotid trifosfatın (dNTP) konsantrasyonu aynı olmalıdır. Az miktarda dNTP kullanımı, PCR ürünü miktarında azalmaya neden olurken, fazla miktarda kullanımı yanlış oligonükleotidlerin eşleşmesi sonucu hedef DNA haricindeki bölgelerde çoğalmaya neden olmaktadır. PCR spesifikliğinde oligonükleotidlerin optimal uzunluğu yaklaşık 15-30 nükleotid olmalıdır. PCR ile yapılan klonlama işlemi birkaç saatte tamamlanırken, konakçı ile yapılan klonlama işlemi uzun sürmektedir. Yok denecek kadar az miktarlardaki DNA örneği reaksiyonda kullanıldığı için çok hassastır (92).

2.10.3. Restriksiyon endonükleaz enzimleriyle kesim

PCR ürünlerinin restriksiyon endonükleaz (RE) enzimleri ile reaksiyonu sonucu analiz edilmesidir. Restriksiyon endonükleaz (RE) bakteriden izole edilmektedir. Çift sarmal DNA moleküllerini spesifik parçalara keserek, DNA'yı etkileyen önemli enzimlerden biridir. Bakterilerin çoğu bir veya birkaç türde RE sentezleyebilir. Bakteriye saran viral DNA'nın parçalanmasını sağlayarak, virüs enfeksiyonunu önlemesinden dolayı bu şekilde tanımlanmaktadırlar. RE'nin görevi, bakteriye dışarıdan giren genetik materyallerin ayrışmasını sağlayarak mutasyonları engellemek ve türlerin genetik dengesini korumaktır (93, 92).

RE'ler özgün DNA dizilerini tanıyan ve dizilimlerin yakın veya spesifik bölgelerinden DNA'yı kesen yapılardır. Dizide bulunan iki DNA zincirinde şeker ve fosfat bölgesinden kırmaktadırlar. DNA'yı her zaman özgün bölgesinden kırabildiği için klonlamada önemlidir.

Restriksiyon enzimlerinin DNA zincirinin her iki iplikçisinde de aynı tanıma dizilerinden oluşmasına “palindromik diziler” denir (93, 92).

RE enzimleri, çift sarmallı DNA üzerinde özgün bölgeyi tanıyarak bu bölgede bulunan her iki zincirdeki fosfodiester bağımlı keserek DNA'nın iki kısma ayrılmasını sağlarlar (93). RE enzimlerinde adlandırma yapılırken, izole edilmekte olan prokaryotun cins isminin ilk harfi ve tür isminin ise ilk iki harfi kullanılmaktadır. Soya ait harf ve Romen rakamı ile birlikte enzim izolasyon sırası belirtilmektedir (Desulfolobus desulfiricans, RE enzimi: Dde I). İzozizomer, farklı mikroorganizmadan elde edilmesiyle DNA üzerindeki aynı diziyi tanıyarak kesim yapan RE enzimleridir (93, 92).

2.10.4. DNA dizi analizi

DNA dizi analizi, DNA'daki nükleotid dizisinin saptanmasıdır. DNA dizi analizinde iki yöntem geliştirilmiştir. Allan Maxam ve Walter Gilbert yöntemi DNA'nın belirlenen baz bölgesinden kırılmasıdır. Fred Sanger ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntem ise, belirli bir baz ile sonlanan bir DNA zinciri sentezinin gerçekleştirilmesidir (93, 92).

2.10.4.1. Maxam-Gilbert yöntemi

Dizisi saptanacak olan DNA parçasındaki komplementer zincirlerin ayrılması ile zincirlerden birinin kullanılmasıdır. Dizisi saptanacak olan zincir 5' ucundan polinükleotid kinaz enzimi kullanılması ile radyoaktif P₃₂ ile işaretlenmektedir. Elektroforez sonrası belirlenen DNA parçasığı bu işaretle tanınır. Dört ayrı tüpte bulunan DNA'ların belirli nükleotidlerinden zincir kırılarak ayrı ayrı kimyasal reaksiyon uygulanır. Reaksiyon sonunda her tüpte farklı bölgelerdeki hedef nükleotidlerden kırılmış moleküller elde edilmektedir. Kırıldıkları noktalara göre hepsi 5' ucundan işaretlenmiş ancak boyları farklı olan bir dizi parçasık oluşmaktadır. Elektroforez sonrası otoradyografi ile görüntülenebilmektedir (93, 92).

2.10.4.2. Sanger DNA dizi analizi yöntemi

Dizisi belirlenecek DNA zinciri yeni sentezlenecek DNA zinciri için kalıp görevi görmektedir. Sentez reaksiyonu DNA polimeraz ile kataliz edilmektedir. Sanger yöntemiyle, kimyasal değişime uğramış dideoksinükleotid trifosfatların (ddNTP) kullanılması ile bir dizi

DNA parçacığı oluşur. ddNTP'deki 3' ucunda hidroksil (OH) grubu bulunmamaktadır. Molekül yeni sentezlenen DNA'ya katılır ancak 3' -OH grubu içermediğinden nükleotid katılamaz zincir sentezi sonlanır ve bir DNA parçacığı elde edilir. Bu yöntemde, dört reaksiyon karışımı hazırlanmaktadır. Her bir reaksiyon karışımında kalıp DNA zinciri, uygun primer, radyoaktif nükleosid trifosfatların dördü ve az miktarda ddNTP'den yalnızca biri bulunur. Zincirin sonlanması için dört reaksiyon karışımında da farklı ddNTP bulunmaktadır. Dört reaksiyonda da az miktarda modifiye nükleosid kullanıldığından yeni zincir sentezi rastgele sonlanır ve bir dizi DNA parçacığı elde edilir. Elektroforez sonrasında DNA bantları otoradyografi ile görüntülenmektedir (93, 92).

Rekombinant Taq polimerazların geliştirilmesi sonucu PCR ile bu yöntem yapılabilmektedir. Tepkime karışımında; dizisi belirlenecek DNA örneği, polimeraz enzimi, oligonükleotid primer, dört farklı dNTP ve ddNTP ile enzim aktifliğinde tampon görevi görebilecek maddeler içermektedir. PCR'da da olduğu gibi denatürasyon, yapışma, uzama sikluslarının belirli sayıda tekrar edilmesiyle gerçekleşmektedir (93, 92).

Genomların dizi analizinde otomatik DNA dizi analizi aletleri, radyoaktif izotopların yerine ise floresan boyalar kullanılmaktadır. Bu sistemde dizinin okunmasını sağlayan dört farklı renkteki piklerin oluşturduğu bir model, dört farklı renkte boyanın kullanılması ile elde edilir (93, 92).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. GEREÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışan herhangi bir AAA klinik belirtisine sahip olmayan ve daha önce AAA tanısı almayan sağlıklı olan 50 hastane personelinden EDTA'lı tüpler içerisine 3 cc kan alındı. Bu kanlar +4 °C'de saklandı. Kanların, İnvitrogen kiti ile DNA'ları izole edildi. DNA izolasyonu sonrası GML kit ile PCR yapıldı. PCR sonrası %2'lik agaroz jel elektroforezinde DNA olup olmadığına bakıldı. Çoğaltılan DNA'lar ExoSap-IT ile muamele edilerek PCR yapıldı ve sonrasında döngü sekans reaksiyonu PCR işlemi yapıldı. Son olarak pürifikasyon amacı için Sephadex ile muamele edilen PCR ürünleri gen sekans (310 Genetic Analyzer, Applied Biosystems) cihazına yüklenerek sonuçlar seq scape programı ile incelendi. Alınan kanlarda mutasyonun en sık görüldüğü Ekzon 2 gen bölgelerinde R202Q mutasyonu incelendi ve genotip sıklığı araştırıldı.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. DNA ekstraksiyonu

200 µl tam kan 1,5 ml'lik eppendorf tüp içerisine konularak üzerine 200 µl Buffer BB eklenerek vortekslendi. Karışım üzerine 20 µl Proteinaz K eklenerek tekrar vorteks yapıldı. 65°C'lik hot-plate'de 10 dakika bekletildi. İnkübasyon sonunda karışım üzerine 200 µl saf etanol eklendi ve vortekslendi. Kolona aktarılarak 5000 g'da 1 dakika santrifüj yapıldı. Kolonun altında kalan kısım atıldıktan sonra filtreli kısmın üzerine 500 µl Wash Buffer 1 eklenerek 5000 g'da 1 dakika santrifüj yapıldı. Kolonun altında kalan kısım atılarak filtreli kısmın üzerine 500 µl Wash Buffer 2 eklenerek 5000 g'da 1 dakika santrifüj yapıldı. Kolonun altında kalan kısım atılarak ve filtreli kısmın üzerine 500 µl Wash Buffer 2 eklendi. Maksimum hızda 3 dakika santrifüj yapıldı. Filtreli kısım temiz 1,5 ml'lik eppendorf tüpe aktarılarak üzerine 100 µl Elution Buffer eklendi ve 5000 g'da 1 dakika santrifüj yapıldı. Filtreli kısımdan DNA elde edilerek ve -20 °C'de kullanıma hazır olarak bekletildi.

3.2.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

PCR metodunda ekzon 2 için karışım hazırlandı. Ekzon 2 için; PCR ile çoğaltma işleminde her bir numune için PCR tüpüne 7,5 µl GML PCR Mix, 0,2 µl GML Taq Polimeraz, 1,0 µl exon 2 Primer Mix, 3 µl G/C Enhancer, 2 µl distile su ve 1,5 µl genomik DNA (20-60 ng/µl) eklenerek karıştırıldı. PCR işlemi aşağıdaki Tablo 3.1.'de olduğu gibi gerçekleştirildi.

Tablo 3.1. PCR işlemi aşamaları.

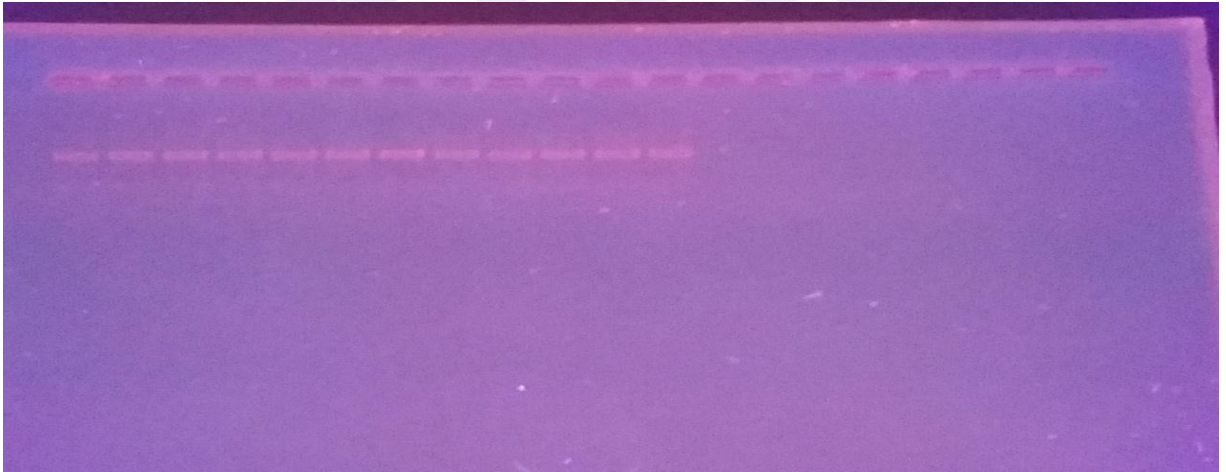
Reaksiyon Aşamaları	Yapılan İşlem	Sıcaklık	Süre
1	Polimeraz Aktivasyonu	95 °C	10 dakika
2	Amplifikasyon (35 döngü)	95 °C	40 saniye
		62 °C	1 dakika
		72 °C	50 saniye
3	Son uzama	72 °C	7 dakika
4	Muhafaza	4 °C	-

3.2.3. Agaroz jel elektroforezi

Jel elektroforezinde kullanılan Agaroz (Sigma-Aldrich/ABD) belirli yüzdelerde hazırlanmaktadır. Yaptığımız çalışmada PCR ürünlerimiz % 1'lik agaroz jelde değerlendirme yapıldı. % 1'lik agaroz jel için 1 g agaroz tartılarak, 1×TBE tampon çözeltisi ile 100 ml'ye tamamlandı. 1×TBE tampon çözeltisi 10×TBE tampon çözeltisinin 1/10 oranında ddH₂O ile seyreltilerek hazırlanmaktadır. 10×TBE tampon çözeltisi; 108 g Trizma (Sigma-Aldrich/ABD), 55 g Borik asit (Sigma-Aldrich/ABD), 40 ml EDTA (0,5 M, pH: 8) (Sigma-Aldrich/ABD) ve deiyonize su (ddH₂O) ile 1 L'ye tamamlanması ile hazırlanmaktadır.

İstenilen yüzdede hazırlanan Agaroz, mikrodalga fırında (Arçelik/ Türkiye) kaynatılarak, 15 dakika soğuması için beklenildi. Jel tabağına (OWL Easycast B2 Thermo Scientific, ABD) uygun tarak konulduktan sonra dökülerek, 30 dakika agarozun donması için beklenildi. Agaroz donduktan sonra jel tabağı jel elektroforez tankına yerleştirildi. Jel tankı 1×TBE tampon çözeltisi ile sınır çizgisine kadar doldurularak, tarak çıkarılır. Örnekler 1 µL boya (loading dye) (İnvitrogen) ve 5 µL PCR ürünü olarak parafilm üzerinde karıştırılarak jele yüklendi. PCR ürünlerinde değerlendirme yapmak ve reaksiyonda istenilen uzunlukta bulunan doğru bölgeyi çoğaltabildiğini görmek için marker (İnvitrogen) PCR ürünü birlikte jele 5 µL yüklenir. Güç kaynağı (Thermo Scientific EC 300 XL, ABD) 120 volt, 60 amper, 60 dakika olarak ayarlandı. Sürenin sonunda jel, Etidyum Bromid içeren çözeltide 15 dakika bekletildikten sonra UV transillüminatörde Şekil 3.1.'de olduğu gibi görüntülenmektedir. Görüntülerde DNA olup olmadığına bakılarak, bilgisayara kaydetme işlemi yapıldı.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 M



Şekil 3.1. PCR işlemi sonucu elde edilen jel görüntüsü. M markerdir.

3.2.4. Exosap

Görüntüleme sonucunda elde edilen DNA'lar ile Exosap yapıldı. Bu işlemde ekzon 2 gen bölgesi bakılacak her bir örnek için 2 µl ExoSAP-IT (GML) ve 5 µl PCR ürünü PCR tüpünde karıştırıldı. PCR işlemi aşağıdaki Tablo 3.2.'de olduğu gibi yapıldı.

Tablo 3.2. Exosap PCR işlemi aşamaları.

Reaksiyon Aşaması	Yapılan İşlem	Sıcaklık	Süre
1	Enzim Aktivasyonu	37 °C	30 dakika
2	Enzim İnaktivasyonu	80 °C	15 dakika
3	Muhafaza	4 °C	-

3.2.5. Döngü sekans reaksiyonu

Sekans reaksiyonu için karışım hazırlandı. Ekzon 2 gen bölgesi bakılacak her bir örnek için PCR tüpüne 2 µl BigDye Terminator Mix, 2 µl Sequencing Buffer, 2 µl Sequence F Primer, 2 µl distile su, 2 µl PCR ürünü eklendi ve karışım yapıldı. Döngü sekans PCR işlemi aşamaları Tablo 3.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Döngü sekans PCR işlemi aşamaları.

Reaksiyon Aşaması	Yapılan İşlem	Sıcaklık	Süre
1	Aktivasyon	96 °C	1 dakika
2	Sekans (25 döngü)	96 °C	10 saniye
		50 °C	5 saniye
		60 °C	4 dakika
3	Muhafaza	4 °C	-

3.2.6. PCR ürünlerinin pürifikasyonu

Pürifikasyon başlangıcında ilk olarak 1 g Sephadex tartıldı ve 14 ml steril saf su ile falkon tüp içerisine konularak karıştırıldı. Karıştırma işlemi 15 dakika aralıklarla tekrarlandı. Karışım kıvamının yerine gelmesi için +4 °C'de bekletildi. Hazırlanan Sephadex'ten 700 µl alınarak kolona konuldu. Kolon 2000 g'da 2 dakika santrifüj edilerek, kolon içinde tabaka oluşması sağlandı. Kolon kısmı temiz eppendorf tüpe aktarıldı. Tabakanın içine 10 µl olacak şekilde PCR ürünleri yerleştirildikten sonra 2000 g'da 2 dakika santrifüj yapıldı. Santrifüj sonucunda kolondan süzülen kısımdan 16 µl alınarak plate yerleştirildi.

3.2.7. DNA dizi analizi

DNA dizi analizi için ABI 3130xl (Hitachi, Japon) gen sekans cihazı kullanıldı. Hazırlanan plate cihaza yerleştirildi. Sonuçlar bilgisayara kayıt edilerek değerlendirildi.

4. BULGULAR

Yaptığımız çalışmamızda herhangi bir AAA klinik belirtisine sahip olmayan ve daha önce AAA tanısı almayan sağlıklı 50 bireyin exon 2 gen bölgesinde bulunan R202Q mutasyonunun genotip sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmadaki olgulara ait tüm bilgiler Tablo 4.6.'da verildi. Sağlıklı 50 olguda, 17 (%34) R202Q heterozigot mutasyonu, 1 (%2) R202Q homozigot mutasyonu, 2 (%4) R202Q/E148Q kompleks heterozigot mutasyonu, 2 (%4) E148Q heterozigot mutasyonu, 2 (%4) E230Q heterozigot mutasyonu tespit edildi. Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. 28 olguda herhangi bir mutasyon tespit edilemedi.

Tablo 4.1. Çalışma sonucu elde edilen mutasyon tipleri ve yüzdeleri.

Mutasyon tipleri sayı ve yüzdeleri						
	R202Q heterozigot mutasyonu	R202Q homozigot mutasyonu	R202Q/E148Q kompleks mutasyonu	E148Q heterozigot mutasyonu	E230Q heterozigot mutasyonu	Mutasyon tespit edilemeyen olgular
n	17	1	2	2	2	28
%	(%34)	(%2)	(%4)	(%4)	(%4)	(%56)

n: Hasta sayısı %: Hastalarda görülme yüzdesi

Yaptığımız çalışmada sağlıklı 50 bireyde *MEFV* geni ekzon 2 gen bölgesinde bulunan R202Q (c. 605G>A p.Arg202Gln) mutasyonunun genotip dağılımı Tablo 4.2.'de verildi. 50 sağlıklı bireyde saptanan mutasyonlara göre R202Q dağılımına bakıldığında 1 AA (%2), 17 GA (%34), 32 GG (%64) genotipi tespit edilmiştir. E148Q/- taşıyan 4 olguda R202Q gen dağılımına bakıldığında 2 olgunun GA (%50) genotipi taşıdığı, 2 olguda tespit edilen E230Q/- gen dağılımına bakıldığında ise R202Q genotipi saptanmamıştır. E148Q/- ve E230Q/- mutasyonlarını taşıyan olgularda GG ve AA genotipi saptanmamıştır.

Tablo 4.2. 2. ekzon R202Q gen değişiminin FMF hastalarındaki genotip dağılımı.

	2. Ekzon R202Q (c.605 G>A p.Arg202Gln)		
	GG	GA	AA
FMF Hastası (n: 50)	32 (%64)	17 (%34)	1 (%2)
E148Q/- (n: 4)	-	2 (%50)	-
E230Q/- (n: 2)	-	-	-

Sağlıklı 50 bireyde yaptığımız çalışmaya 23 Erkek (%46), 27 Kadın (%54) dahil edildi. 6 erkek (%33,3), 12 kadın (%66,7) olmak üzere 18 olguda R202Q mutasyonu, 2 erkek (%50) ve 2 kadın (%50) olmak üzere 4 olguda E148Q/- mutasyonu, 2 kadında (%100) E230Q/- mutasyonu, 1 erkek (%50) ve 1 kadın (%50) olmak üzere 2 olguda ise R202Q/E148Q kompleks mutasyonu tespit edildi. Sonuç olarak 23 erkek olguda 6 (%26,1) R202Q, 2 (%8,7) E148Q/-, 1 (%4,3) R202Q/E148Q kompleks mutasyonu görülürken, 15 olguda (%65,2) mutasyon tespit edilemedi. 27 kadın olguda 12 (%44,4) R202Q, 2 (%7,4) E148Q/-, 1 (%3,7) R202Q/E148Q kompleks mutasyonu saptanırken, 13 olguda (%48,1) mutasyon tespit edilemedi. Yaptığımız alışma sonucunda saptanan mutasyonların cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 4.3.'te verildi.

Tablo 4.3. Çalışma sonucu saptanan mutasyonların cinsiyete göre dağılımı.

	Mutasyonların Cinsiyete Göre Dağılımı	
	Kadın	Erkek
FMF Hastası (n: 50)	27 (%54)	23 (%46)
R202Q (n: 18)	12 (%66,7)	6 (%33,3)
E148Q/- (n: 4)	2 (%50)	2 (%50)
E230Q/- (n: 2)	2 (%100)	-
R202Q/E148Q (n: 2)	1 (%50)	1 (%50)
Mutasyon tespit edilemeyen olgu (n: 28)	13 (%46,4)	15 (%53,6)

Yaygın olarak Akdeniz kökenli toplumlarda görülen FMF hastalığı, yapmış olduğumuz çalışmamızda da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edildi. Akdeniz Bölgesi'nde bulunan 44 olguda 15 (%34) R202Q, 4 (%9) E148Q/-, 2 (%4,5) E230Q/-, 2 (%4,5) R202Q/E148Q kompleks mutasyonu saptanırken, 25 olguda (%56,8) mutasyon tespit edilemedi. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde bulunan 5 olguda, 3 (%60) R202Q mutasyonu saptanırken, 2 olguda (%40) ise mutasyon tespit edilemedi. Doğu Anadolu Bölgesi'nden dahil edilen 1 olguda ise mutasyon tespit edilemedi. Sonuç olarak olguların kökenlere göre dağılımına bakıldığında Akdeniz Bölgesi 44 (%88), Güneydoğu Anadolu Bölgesi 5 (%10), Doğu Anadolu Bölgesi 1 (%2) olarak tespit edildi. Doğu Anadolu Bölgesi'nde R202Q, E148Q, E230Q mutasyonları saptanmazken, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde R202Q mutasyonu tespit edildi. Olguların kökenlere göre dağılımı Tablo 4.4.'de verildi.

Tablo 4.4. Olguların kökenlere göre dağılımı.

	Olguların Kökenlere Göre Dağılımı		
	Akdeniz Bölgesi	Güneydoğu Anadolu Bölgesi	Doğu Anadolu Bölgesi
FMF Hastası (n: 50)	44 (%88)	5 (%10)	1 (%2)
R202Q (n: 18)	15 (%83,3)	3 (%16,7)	-
E148Q/- (n: 4)	4 (%100)	-	-
E230Q/- (n: 2)	2 (%100)	-	-
R202Q/E148Q (n: 2)	2 (%100)	-	-
Mutasyon olmayan (n: 28)	25 (%89,3)	2 (%7,1)	1 (%3,6)

Yaptığımız çalışmada mutasyonların yaş aralığına göre dağılımını incelediğimizde 20 yaş altı grubunda bulunan 2 olgunun 1'inde (%50) R202Q mutasyonu saptanırken, 1 olguda (%50) mutasyon tespit edilememiştir. 20-40 yaş aralığında 44 olguda 17 (%38,6) R202Q, 3 (%6,8) E148Q/-, 2 (%4,5) E230Q/-, 2 (%4,5) R202Q/E148Q kompleks mutasyonu saptanırken, 24 olguda (%54,5) mutasyon tespit edilemedi. 40 yaş ve üstü 4 olguda, 1 (%25) E148Q/- mutasyonu görülürken, 3 olguda (%75) mutasyon saptanmadı. Çalışma sonucu elde edilen mutasyonların yaş aralığına göre dağılımı Tablo 4.5.'te verildi.

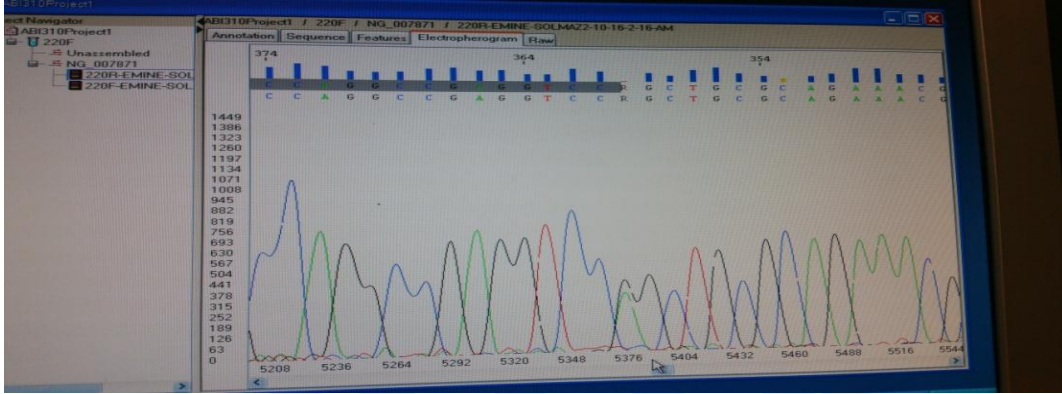
Tablo 4.5. Elde edilen mutasyonların yaş aralığına göre dağılımı.

	Mutasyonların Yaş Aralığına Göre Dağılımı		
	20 yaş altı	20-40 yaş aralığı	40 yaş ve üstü
FMF Hastası (n: 50)	2 (%4)	44 (%88)	4 (%8)
R202Q (n: 18)	1 (%5,6)	17 (%94,4)	-
E148Q/- (n: 4)	-	3 (%75)	1 (%25)
E230Q/- (n: 2)	-	2 (%100)	-
R202Q/E148Q (n: 2)	-	2 (%100)	-
Mutasyon olmayan (n: 28)	1 (%3,6)	24 (%85,7)	3 (%10,7)

Tablo 4.6. Çalışmaya katılan kişilere ait tüm bilgilerin gösterimi.

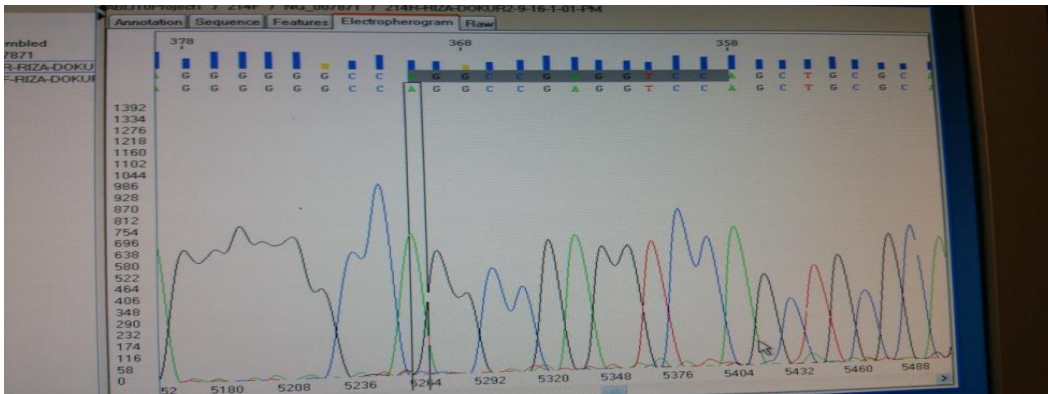
No	Hasta Adı	Ekzon 2					Yaş	Cinsiyet	Memleket
		R202Q	E148Q	E230Q	R202Q/E148Q	Mutasyon Olmayan			
1	O. B.	R202Q/-	N	N	N		18	Erkek	Kahramanmaraş
2	Z. S.	R202Q/-	N	N	N		24	Kadın	Kahramanmaraş
3	Ş. Ç.	-/-	N	N	N		26	Kadın	Kahramanmaraş
4	M.E.K.	-/-	N	N	N	N	26	Erkek	Gaziantep
5	M. A.	-/-	N	N	N	N	29	Erkek	Kahramanmaraş
6	B. T.	-/-	N	N	N	N	30	Kadın	Kahramanmaraş
7	H. Ö.	R202Q/-	N	N	N		27	Kadın	Kahramanmaraş
8	M. D.	-/-	N	N	N	N	30	Erkek	Kahramanmaraş
9	A. G.	R202Q/-	N	N	N		35	Erkek	Kahramanmaraş
10	K. A.	R202Q/-	N	N	N		25	Kadın	Kahramanmaraş
11	E. N.T.	R202Q/-	N	N	N		21	Kadın	Kahramanmaraş
12	H. G.B.	-/-	N	N	N	N	22	Kadın	Kahramanmaraş
13	A. P.	-/-	N	N	N	N	21	Erkek	Kahramanmaraş
14	R. D.	R202Q/ R202Q	N	N	N		24	Erkek	Kahramanmaraş
15	S. D.	-/-	N	N	N	N	21	Kadın	Kahramanmaraş
16	O. O.	R202Q/-	N	N	N		34	Erkek	Kahramanmaraş
17	S. K.	-/-	N	N	N	N	30	Kadın	Kahramanmaraş
18	G. P.	-/-	E148Q/-	N	N		30	Kadın	Kahramanmaraş
19	Z. K.	R202Q/-	N	N	N		30	Kadın	Kahramanmaraş
20	E. S.	R202Q/-	N	N	N		29	Kadın	Gaziantep
21	E. K.	-/-	N	N	N	N	30	Kadın	Kahramanmaraş
22	G. S.	-/-	N	N	N	N	29	Kadın	Kahramanmaraş
23	M.S. D.	-/-	N	N	N	N	30	Erkek	Kahramanmaraş
24	Ş. K.	-/-	N	E230Q/-	N		33	Kadın	Kahramanmaraş
25	A. B.	-/-	N	N	N	N	36	Erkek	Kahramanmaraş
26	M. K.	-/-	N	N	N	N	18	Kadın	Kahramanmaraş
27	A. İ. Y.	-/-	N	N	N	N	22	Erkek	Kahramanmaraş
28	S. K.	-/-	N	N	N	N	40	Erkek	Kahramanmaraş
29	H. K.	-/-	N	E230Q/-	N		39	Kadın	Kahramanmaraş
30	S. K.	R202Q/-	N	N	N		25	Kadın	Osmaniye
31	E. S.	R202Q/-	N	N	N		25	Kadın	Kahramanmaraş
32	N. S.	-/-	N	N	R202Q/E148Q		25	Erkek	Kahramanmaraş
33	S. A.	-/-	N	N	N	N	29	Kadın	Kahramanmaraş
34	S. A.	-/-	N	N	N	N	30	Erkek	Kahramanmaraş
35	İ. S.	-/-	N	N	N	N	28	Kadın	Kahramanmaraş
36	S. A.	R202Q/-	N	N	N		25	Kadın	Gaziantep
37	H. Y.	-/-	N	N	R202Q/E148Q		25	Kadın	Kahramanmaraş
38	G. Y.	-/-	N	N	N	N	41	Kadın	Hatay
39	Ş. B.	-/-	N	N	N	N	35	Erkek	Malatya
40	E. P.	-/-	N	N	N	N	43	Erkek	Kahramanmaraş
41	M. D.	-/-	N	N	N	N	27	Erkek	Gaziantep
42	H.M.D.	-/-	N	N	N	N	37	Erkek	Kahramanmaraş
43	R. K.	-/-	N	N	N	N	37	Erkek	Kahramanmaraş
44	H. Ş.	-/-	N	N	N	N	24	Erkek	Kahramanmaraş
45	E. G.	-/-	N	N	N	N	29	Kadın	Kahramanmaraş
46	H. D.	R202Q/-	N	N	N		33	Kadın	Gaziantep
47	H. S.	R202Q/-	N	N	N		29	Kadın	Kahramanmaraş
48	M. S.	R202Q/-	N	N	N		25	Kadın	Kahramanmaraş
49	M. K.	-/-	N	N	N	N	30	Erkek	Kahramanmaraş
50	R. K.	-/-	E148Q/-	N	N		47	Erkek	Kahramanmaraş

MEFV geni ekzon 2 gen bölgesinde yapılan DNA dizi analizi sonucu R202Q heterozigot gen değişimi saptanmıştır. 328. kodon ve 605. nükleotidde oluşan G>A transisyonu ile dizinin CGG→ CAG şeklinde değişmesi ve Arjinin→ Glutamin aminoasitinin yer değişikliği sonucu oluşan mutasyondur. Sağlıklı 50 bireyin 17'sinde R202Q heterozigot yanlış anlamli mutasyonu tespit edilmiştir. R202Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



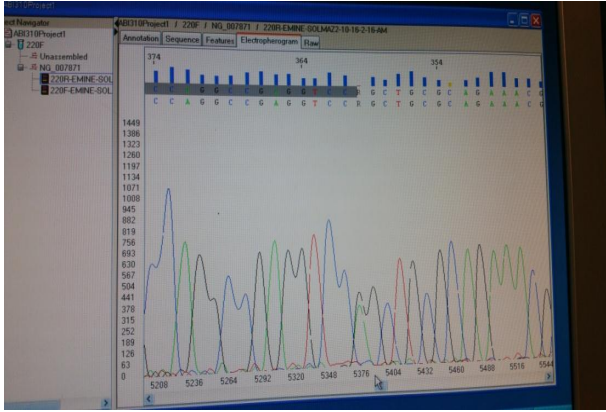
Şekil 4.1. R202Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü.

MEFV geni ekzon 2 gen bölgesine yapılan DNA dizi analizi sonucu R202Q homozigot mutasyonu saptanmıştır. 328. kodonda ve 605. nükleotidde oluşan G>A transisyonu ile dizinin CGG→ CAG şeklinde değişmesi ve Arjinin→ Glutamin aminoasitinin yer değişikliği sonucu oluşan mutasyondur. Sağlıklı 50 bireyin sadece 1'inde R202Q homozigot yanlış anlamli mutasyonu tespit edilmiştir. R202Q homozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü Şekil 4.2.'de verilmiştir.

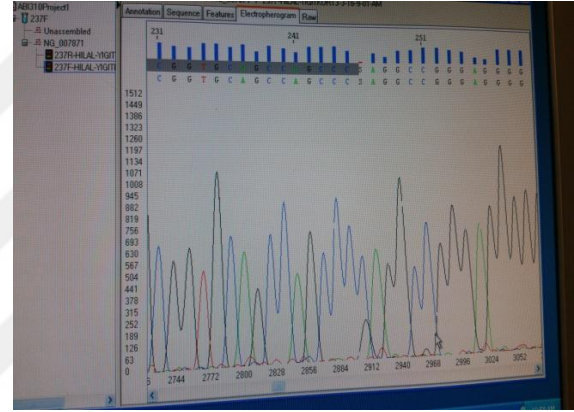


Şekil 4.2. R202Q homozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü.

MEFV geni ekzon 2 gen bölgesine yapılan DNA dizi analizi sonucu R202Q heterozigot ve E148Q heterozigot kompleks mutasyonu saptanmıştır. 328. kodonda ve 605. nükleotidde meydana gelen G>A transisyonu ile dizinin CGG→ CAG şeklinde değişmesi ve Arjinin→ Glutamin aminoasitinin yer değişikliği ile bilinen mutasyondur. 165. kodonda ve 442. nükleotidde meydana gelen G>C transisyonu ile dizinin GAG→ CAG şeklinde değişmesi ve Glutamik asit→ Glutamin aminoasitinin yer değişikliği sonucu oluşan mutasyondur. Sağlıklı 50 bireyin sadece 2'sinde R202Q heterozigot ve E148Q heterozigot kompleks yanlış anlamlı mutasyonu saptanmıştır. R202Q/E148Q heterozigot kompleks mutasyon sekans analiz görüntüsü Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.'de verilmiştir.

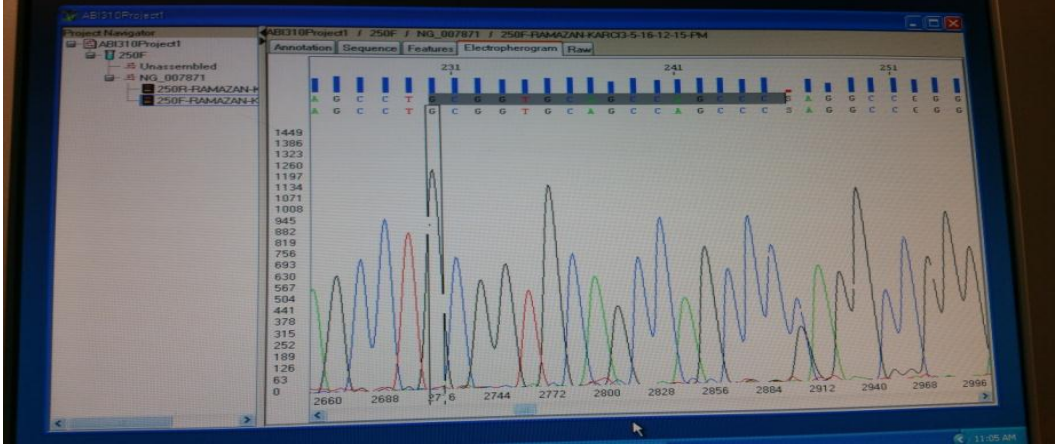


Şekil 4.3. Kompleks bulunan R202Q heterozigot mutasyonu sekans analiz görüntüsü.



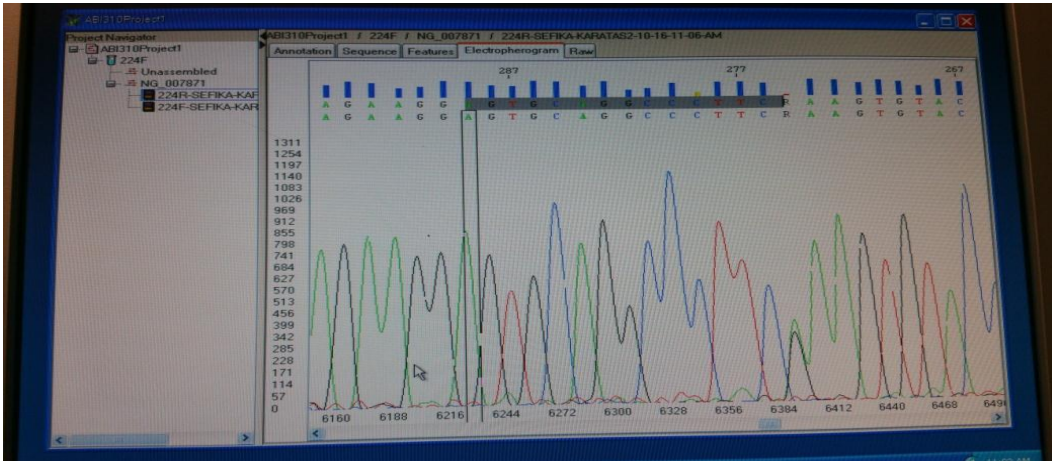
Şekil 4.4. Kompleks bulunan E148Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü.

MEFV geni ekzon 2 gen bölgesine yapılan DNA dizi analizi sonucu E148Q heterozigot mutasyonu saptanmıştır. 165. kodonda ve 442. nükleotidde meydana gelen G>C transisyonu ile dizinin GAG→CAG şeklinde değişmesi ve Glutamik asit→ Glutamin aminoasitinin yer değişikliği sonucu oluşan mutasyondur. Sağlıklı 50 bireyin sadece 2'sinde E148Q heterozigot yanlış anlamlı mutasyonu saptanmıştır. E148Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü Şekil 4.5.'te verilmiştir.



Şekil 4.5. E148Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü.

MEFV geni ekzon 2 gen bölgesine yapılan DNA dizi analizi sonucu E230Q heterozigot mutasyonu saptanmıştır. 411. kodonda ve 648. nükleotidde meydana gelen G>C transisyonu ile dizinin GAA→CAA şeklinde değişmesi ve Glutamik asit→Glutamin aminoasitinin yer değişikliği ile bilinen mutasyondur. Sağlıklı 50 bireyin sadece 2'sinde E230Q heterozigot yanlış anlamlı mutasyonu saptanmıştır. E230Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü Şekil 4.6.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. E230Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü.

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), belirli dönemlerde tekrarlayan yüksek ateş, abdominal ağrı, artrit, plörezi ve erizipel benzeri eritem gibi klinik belirtileri olan bir hastalıktır. Sinoviyal ve serözal membranların inflamasyonu sonucu ataklar oluşmaktadır (12). İlk kez 1951 yılında Catton ve Mamou tarafından hastalığın ailevi olduğu belirtilmektedir. 1956 yılında ise FMF hastalarında amiloid gelişimi olduğunu ve hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını bildirmişlerdir (20). İlk kez Heller ve Sohar hastalığı “Ailevi Akdeniz Ateşi” (Familial Mediterranean fever) adıyla tanımlamışlardır (21). Akdeniz çevresi toplumlarında yaygın görülen AAA, Askenazi olmayan Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplarda görülmektedir. Ayrıca Almanya, İspanya, İtalya ve Fransa gibi ülkelerde de görülebilmektedir (13).

MEFV geninde bulunan yeni mutasyonlar ile mutasyonların genotip fenotip ilişkisi ile ilgili tüm araştırma sonuçları FMF veri tabanında yer almaktadır (10). Öncelikli olarak yanlış anlamli mutasyon olan, M694V, V726A ve M680I mutasyonları tanımlanmıştır. Tanımlanan bu mutasyonlardan sonra, 1998 yılında 2. ekzonda (E148Q, E167D ve T267I), 5. ekzonda (F479L) ve 10. ekzonda (M694I, K695R, A744S, R761H, T681I, I692del ve M694del) olmak üzere yeni mutasyonlar tanımlanmıştır (8, 10, 54). Infevers veri tabanında bugün itibariyle (2017) tanımlanmış 317 *MEFV* mutasyonu bulunmaktadır (10).

Türk FMF hastalarında yapılan araştırmada, Askenazi olmayan Yahudilerde görülen M694V mutasyonu %43,5, Ermenilerde görülen M680I mutasyonu %12, Askenazi, Irak ve Fas Yahudilerinde görülen V726A mutasyonu %11,1 olarak görüldüğü tespit edilmiştir (38). Yalçinkaya ve arkadaşlarının 167 FMF’li hastada yaptığı çalışma ile M694V %41, M694I %17, M680I %16 ve V726A %14 olarak tespit edilmiştir (77).

MEFV geni ekzon 2 gen bölgesinde yer alan R202Q mutasyonu ilk kez Bernot tarafından tanımlanmıştır (11). Sağlıklı bireylerin kontrol kromozomunda %20, FMF’li ailelerin mutasyon taşımayan kromozomlarında %15 ve ekzon 10 gen bölgesi dışında mutasyon bulunan kromozomlarda %16 olarak saptanmıştır. Bu veriler sonucunda R202Q’nun yaygın görülen bir polimorfizm olduğu düşünülmektedir (11).

FMF veri tabanında, *MEFV* geni ekzon 2 gen bölgesinde yer alan R202Q (c.605G>A) gen değişiminin M694V mutasyonu ile birlikte yaygın görülen bir polimorfizm olduğu ileri sürülmektedir (10).

Ritis ve arkadaşları yaptıkları araştırma ile 26 FMF hastasının 4'ünde R202Q homozigot mutasyonu tespit edilmiştir. Bu hastaların, ekzon 2 ve ekzon 10 gen bölgelerinde mutasyon taşımadığı belirtilmiştir. 60 sağlıklı kontrol bireyin 15'inin kontrol kromozomlarında R202Q heterozigot mutasyonu saptanmış fakat R202Q homozigot mutasyonu görülemediği. Yapılan çalışma ile iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenildiğinden, R202Q gen değişiminin polimorfizmden çok mutasyon olabileceği ileri sürülmektedir (95).

Giaglis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 304 FMF hastasının 76'sında R202Q gen değişimi tespit edilmiştir. Asemptomatik olan 280 sağlıklı kontrol bireyin 40'ının kontrol kromozomlarında R202Q mutasyonu tespit edilmiştir. 152 hasta bireyin 14'ünde R202Q gen değişimi saptanmıştır. Bu 14 FMF'li hastanın 12'sinde başka bir mutasyon taşımadığı görülmüştür. Bu 12 hastanın 8'i FMF hastalığının klinik belirtilerini taşımakta ve kolşisin tedavisi görmektedir. Bu veriler sonucunda R202Q homozigot mutasyonunun hastalıkla ilişkili olduğu belirtilerek, R202Q gen değişiminin yaygın olarak görüldüğü ve hastalığa da sebep olduğu belirtilmiştir. Sağlıklı bireylerde yaygın olarak R202Q mutasyonu olması, bunun potansiyel doza bağlı etkisinin olduğunu göstermiştir (96).

Miyoshi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Japon bir kadın hastaya, Tel-Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı konulmuştur. Yaptıkları çalışmalar ile E148Q mutasyonunu incelemişlerdir. Mutasyon analizinde ekzon 2 gen bölgesinde E148Q/R202Q birleşik heterozigotluğu tespit edilmiş ancak hastanın ekzon 10 bölgesinde mutasyon saptanmamıştır. FMF hastalarında E148Q mutasyonunun sık görüldüğü ve heterozigot formunda hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (97).

Öztürk ve arkadaşları tarafından amiloid gelişimi bulunan FMF'li hastaların 2'sinde R202Q homozigot olarak saptanmıştır. R202Q'nun sağlıklı kontrol grubunda %3 olarak belirlenirken, kontrol grubunda R202Q homozigot mutasyonu saptanmamıştır. FMF ve kontrol grubu, R202Q heterozigot mutasyonu taşıyıcılığı yönünden karşılaştırıldığında FMF'li hastalarda istatistiksel açıdan yaklaşık 2 kat fazla risk taşıdığı tespit edilmiştir.

Kontrol grubunda R202Q mutasyonunun görülme sıklığı yüksek olmasına rağmen, heterozigot formunda etkisinin olmadığı görülmektedir. R202Q'nun, hastalık taşıyıcılığı olan bir mutasyonla birlikte bulunması sonucunda FMF'in klinik belirtileri olduğu gözlenmiştir. FMF hastalarıyla yapılan bu çalışmada, M694V mutasyonu ile beraber bulunmayan birden fazla haplotip olduğu da gözlenmiştir (98).

E148Q gen değişimi, ilk kez Bernot ve ark. (11) tarafından tanımlanmış ve AAA hastalığına yol açan düşük penetranslı bir mutasyon olduğu ileri sürülmüştür (91). Türk toplumunda sık rastlanan 4 mutasyondan biri olan E148Q mutasyonu, *MEFV* geni ekzon 2 gen bölgesinde glutamik asit ve glutamin transisyonu sonucu oluşmaktadır. İnflamasyonu arttırıcı etkisinin bulunduğu, *MEFV* geni diğer mutasyonları ile birlikte bulunduğu semptomatik ve amiloidoz gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hastalığa etkisinin olmadığı ve yaygın görülen polimorfizm olduğu da ileri sürülmektedir (99). Amiloid gelişen FMF'li hastalarda E148Q mutasyonunun görüldüğü ve bu mutasyonun hastalıkla ilişkili olduğu düşünülerek kolşisin tedavisi önerilmektedir (100).

Askenazi Yahudilerinde E148Q gen frekansının yüksek düzeyde (1:11), AAA'lı hastaların ise yalnızca 1'inde E148Q homozigotluğu tespit edilmiştir. Bu sonuca göre bu genin düşük penetranslı bir mutasyon olduğu ya da tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile birlikte bulunarak hastalığa neden olmadığı ileri sürülmektedir (101).

İsrailde yaşayan Yahudiler ve Müslümanlardan oluşan 146 AAA'lı hasta ve 1173 sağlıklı kontrol grubunda yapılan çalışma ile M694V, V726A, E148Q, M680I mutasyon sıklığı araştırılmıştır. Çalışma sonucu AAA'lı olan Yahudilerde E148Q allel frekansı %7,3, Müslümanlarda %14, genel populasyonda %10,6 olarak görülürken, M694V allel frekansı Yahudilerde %80,6, Müslümanlarda %14,7, genel populasyonda %48,6 olarak tespit edilmiştir. Kontrol sağlıklı grupta ise E148Q allel frekansı Yahudilerde %6,8, Müslümanlarda %6,5, genel populasyonda %6,7 olarak, M694V allel frekansı ise Yahudilerde %1,92, Müslümanlarda %0,3, genel populasyonda %1,49 olarak saptanmıştır. Bu veriler sonucunda E148Q allel frekansının düşük penetransa sahip olduğu belirtilmektedir (102).

Türkiye'de yapılan çalışmada AAA'lı hastalarda M694V allel frekansı %51,5, E148Q allel frekansı %3,5 iken sağlıklı kontrol grubunda M694V allel frekansı %3, E148Q

allel frekansı %12 olarak tespit edilmiştir. E148Q mutasyonunun FMF ile doğrudan ilişkili olmadığı bildirilmiştir (29).

AAA sekonder amiloidoz gelişimi ve AAA tanısı konulmasında *MEFV* mutasyonları ile birlikte çevresel faktörlerin ve modifiye edici genlerin de etkisi olduğu belirtilmiştir (63, 103). *MEFV* dışı modifiye edici genler; Serum amyloid-associated (SAA)1, SAA2, Toll Like Receptor 2 (TLR2) ve Major Histocompatibility complex class 1 chain related gen A (MICA) belirtilmiştir (104). E148Q allelini taşıyan hastaların %50'sinin semptomatik, kalan kısmının asemptomatik olmasının sebebi bazı genetik faktörler ve çevresel etkenlerden kaynaklı olduğu ileri sürülmektedir (103).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sağlıklı bireylerde R202Q genotip sıklığını belirlemek için yaptığımız çalışmada KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışan sağlıklı olduğunu beyan eden (genetik olan veya olmayan herhangi bir hastalığı bulunmamakla birlikte, ilaç, alkol, uyuşturucu alışkanlığı olmayan) 50 bireyde R202Q genotip sıklığı incelendi. Çalışmaya dahil edilen 23 erkek (%46) ve 27 kadına (%54) genetik analiz yapıldı. Kadın/Erkek oranı: 1,17 olarak saptanmıştır. Hastaların memleketleri incelendiğinde 44 kişi (%88) Akdeniz Bölgesi, 5 kişi (%10) Güneydoğu Anadolu Bölgesi, 1 kişi (%2) Doğu Anadolu Bölgesi olarak saptandı. Hastalarımızın yaş ortalamaları 20 yaş altı 2 kişi (%4), 20-40 yaş aralığında 44 kişi (%88), 40 yaş ve üstü 4 kişi (%8) olarak tespit edildi. R202Q mutasyonu dışında çalışmamızda saptanan varyantlar E148Q ve E230Q mutasyonlarıdır.

FMF hastalığının otozomal resesif geçişli olması, akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde ve çeşitli etnik gruplarda AAA da bulunan mutant allellerin bir arada bulunma olasılığını artırmaktadır. Ülkemizde taşıyıcılık oranı yüksek düzeyde olduğundan hasta yakınları ve ayrıca FMF taşıyıcısı bireyler ile evlenecekleri kişilerinde genetik analiz yapılarak incelenmesi önerilmektedir. Bireylere genetik tanı için yapılan gen taraması sonucunda *MEFV* geni mutasyonlarının saptanması ile birlikte klinik tanı bulguları da mevcut ise kolşisin tedavisine başlanması önerilmektedir. FMF hastalığının en tehlikeli komplikasyonu olan amiloidoz gelişiminde erken tanı için düzenli idrar tetkiki yapılmalıdır.

Sonuç olarak, *MEFV* geni ekzon 2 gen bölgesinde yer alan R202Q gen değişiminin heterozigot formunda hastalık üzerine bir etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir. Fakat hastalıkla ilişkili bir mutasyonla birlikte bulunması durumunda FMF hastalığına ait semptomların oluştuğu gözlenmektedir. Bu da FMF hastalığında genetik tanı için R202Q mutasyonunun önemli olduğunu vurgulamaktadır. R202Q'nun yaygın görülen polimorfizm olarak nitelendirilmesi ve Türk toplumunu kapsayan FMF çalışmalarına R202Q gen değişiminin de dahil edilerek yapılması gerektiği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Farivar S, Shiari R, Hadi E. Molecular analysis of *MEFV* gene in Iranian children with Familial Mediterranean Fever. *Indian Journal of Rheumatology* 2010; 25: 66-68.
2. Ozturk C, Halıcıoğlu O, Coker I, Gulez N, Sutçuoğlu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on *MEFV* strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatology* 2012; 31: 493-501.
3. Jarjour Rami A. Familial Mediterranean Fever in Syrian patients: *MEFV* gene mutations and genotype–phenotype correlation. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 1-5.
4. Özer F L, Kaplaman E and Zileli S. Familial Mediterranean Fever in Turkey. A report of twenty cases. *Am J Med* 1971; 50(3): 336-9.
5. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
6. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23: 1-21.
7. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow J E, Prosen Jr L, Dean M et al. Mapping of a gene causing Familial Mediterranean Fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326(23): 1509-13.
8. The French FMF Consortium. The localisation of the Familial Mediterranean Fever gene to a 250 kb interval in non-Ashkenazi Jewish founder haplotypes. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 603-612.
9. The International FMF Consortium. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. *Cell* 1997; 90: 797–807.
10. Infevers. 2017. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/search.php?n=1>.

11. Bernot A, Silva da C, Petit J L, Cruaud C, Caloustian C, Castet V et al. Non-founder mutations in the *MEFV* gene establish this gene as the cause of Familial Mediterranean Fever (FMF). *Hum Mol Genet* 1998; 7(8): 1317-25.
12. Dönder A, Balahoroğlu R, Çokluk E, Şekeroğlu M R, Dülger H. Retrospektif moleküler bir çalışma: FMF ön tanısı alan hastalarda *MEFV* gen mutasyonları. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2012; 10(3): 94- 98.
13. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis& Rheumatism* 2009; 61: 1447-1453.
14. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean Fever (FMF) and renal AA amyloidosis-- phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003; 16(3): 431-4.
15. Erden G, Bal C, Torun Güngör O, Uğuz N, Yıldırımkaaya M M. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Düşünülen Olgularda *MEFV* Gen Mutasyonları Sıklığının İncelenmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2008; 65(1): 1-5.
16. El-Shanti HI, Familial Mediterranean Fever and renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2003; 14: 378-85.
17. Janeway T C, Mosenthal H C. An unusual paroxysmal syndrome. Probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908; 23: 504-18.
18. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23: 1-21.
19. Reimann H A. Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc* 1948; 136(4): 239-44.
20. Mamou H. La Maladie Periodique. *L'Expansion Scientifique Française*. Paris. Familial Mediterranean Fever. *Arch Int Med* 1956; 102: 50.

21. Heller H, Sohar E and Sherf L. Familial Mediterranean Fever. *AMA Arch Intern Med* 1958; 102(1): 50-71.
22. Sohar E, Pras M, Heller J, et al. Genetics of Familial Mediterranean Fever (FMF) *Arch İnt Med* 1961; 107: 109-118.
23. Marmaralı A. Garip bir karın sendromu. *Türk Tıp Cemy Mecm* 1946; 12: 436-43.
24. Alp H, Tan H, Orbak Z, Selimoğlu M A. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Sendrom* 1998; 10(9): 64-69.
25. Sohar E, Gafni J, Pras M and Heller H. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43(2): 227-53.
26. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A and Shohat M. Familial Mediterranean Fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1955; 55(3): 311-4.
27. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, Saatçi U, Bakkaloğlu A, Köroğlu E et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean Fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25(12): 2445-9.
28. <http://194.27.141.99/dosya-depo/ders-notları/ozgur-kasapcopur/Ailesel-Akdeniz-ateşi-FMF-2013.ppt>.
29. Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European Journal of Human Genetics* 2001; 9: 553-555.
30. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine, Update. *Seminars in Arthritis an Rheumatism* 1998; 28(1): 48-59.
31. Tunca M, Ataca P. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında son 10 yıl ve Türk araştırmacıların katkısı: Saptamalar ve öneriler. *RAED Dergisi* 2013; 5(1): 25- 28.

32. Schwartz J. Periodic peritonitis, onset simultaneously with menstruation. *Ann Intern Med* 1960; 53: 407-11.
33. Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 223-229.
34. Genecards. 2017. FMF geninin (*MEFV*) 16. kromozomda lokalizasyonu.
35. Centola M, Wood G, Frucht D M, Galon J, Aringer M, Farrell C et al. The gene for Familial Mediterranean Fever, *MEFV*, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95(10): 3223-31.
36. NCBI. 2017. *MEFV* geninin cDNA dizisi. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
37. Sağlam C, Polat A, Jones O Y, Demirkaya E. Recent advances in the management of children with Familial Mediterranean Fever. *Int. J. Clin. Rheumatol* 2013; 8(2): 233-245.
38. Akar N, Mısıroğlu M, Yalçınkaya F, Akar E, Çakar N, Tümer N et al. *MEFV* Mutations in Turkish Patients Suffering from Familial Mediterranean Fever. *Hum Mutat* 2000; 15(1): 118-9.
39. Diaz A, Hu C, Kastner D L, Schaner P, Reginato A M, Richards N et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced *MEFV* transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C terminal domain that is highly mutated in Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3679-89.
40. Kastner D L Familial Mediterranean Fever: the genetics of inflammation. *Hosp Pract (Minneapolis)* 1998; 33(4): 131-4, 139-40, 143-6 passim.
41. Chae J J, Wood G, Masters S L, Richard K, Park G, Smith B J et al. The B30.2 domain of pyrin, the Familial Mediterranean Fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 beta production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(26): 9982-9987.

42. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean Fever and the other autoinflammatory syndromes evaluation of the patient with recurrent fever. *Current opinion in rheumatology* January 2006; p 108-107.
43. Goldfinger S E. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1972; 287 (25): 1302.
44. Çobankara V, Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011; 4(2): 86-98.
45. Anton P A, Targan S R, Vigna S R, Durham M, Schwabe A D, and Shanahan F. Enhanced neutrophil chemiluminescence in Familial Mediterranean Fever. *J Clin Immunol* 1988; 8(2): 148-56.
46. Özen S, Uçkan D, Baskın E, Beşbaş N, Okur H, Saatçi U et al. Increased neutrophil apoptosis during attacks of Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(5 Suppl 24): S68-71.
47. Notarnicola C, Didelot MN, Kone-Paut I, Seguret F, Demaille J, Toitou I. Reduced *MEFV* messenger RNA expression in patient with Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum*, 2002; 46(10): 2785-2793.
48. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 79-81.
49. İmrek Şimşek S. Kahramanmaraşta Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında *MEFV* Mutasyonlarının Araştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, s.10, Kahramanmaraş, 2008.
50. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T et al. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Arthritis&Rheumatism* 1997; 40(10): 1879-1885.
51. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 853-859.

52. Pras M. Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pysin Gene. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 92-97.
53. Balcı B, Tınaztepe K, Yılmaz E, Guçer Ş, Özen S, Topaloğlu R et al. *MEFV* gene mutations in Familial Mediterranean Fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1921–1923.
54. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyon Y, Centola M, Deng Z, Sood R et al. Familial Mediterranean Fever at the Millenium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998; 77: 268-97.
55. Kone-Paut I, Dubuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean Fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatol* 2000; 39: 1275-1279.
56. Tunca M, Akar S, Önen F, Özdoğan H, Kasapçopur O, Yalçinkaya F et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(1): 1-11.
57. Yalçinkaya F, Özkaya N, Turner N, et al. Protracted arthritis of Mediterranean Fever (an unusual complication). *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1228-30.
58. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 1994; 21: 1708-9.
59. Tufan G, Demir S. Uncommon clinical pattern of FMF: protracted febrile myalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1089-1090.
60. Kotevoglou N, Sahin F, Ozkiris O S, Bankaoglu M, Sakiz D, Kuran B. Protracted febrile myalgia of Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(34): 69-70.
61. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with *MEFV* genotype and SAAI and MICA polymorphisms

effects. *BMC Med Genet* 2004; 5(4): 1-6.

62. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behcet's disease in Familial Mediterranean Fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(5): 286-95.

63. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalance and Significance of Mutations in the Familial Mediterranean Fever Gene in Henoch-Schönlein Purpura. *J Pediatr* 2003; 143: 658-661.

64. Henckes M, Roskams T, Vanneste S, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Polyarteritis nodosa type vasculitis in a patient with Familial Mediterranean Fever treated with cyclosporin A. *Transpl Int* 1994; 7(4): 292-6.

65. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı ve amiloidoz: Türk Nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi 2003; 12: 1-7.

66. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E. The Changing Face of Familial Mediterranean Fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996; 26(3): 612-627.

67. Önen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2006; 26: 489-496.

68. Akar S, Sirin A, Onen F, Cobankara V. On behalf of the Turkish FMF Study Group. The results of a nationwide, multicenter analysis of the clinical and genetic characteristics of the Turkish FMF patients (abstract). *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 [Suppl 26]: S92.

69. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations of Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 301-2.

70. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one, pregnancies in patients with Familial Mediterranean Fever. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 245-46.

71. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians, Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 453-62.
72. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Laboratory examinations, In: *Recurrent Polyserositis (Familial Mediterranean Fever, periodic disease)*. Amsterdam: Elsevier North Hollan 1981: 37-95.
73. Özdemir B H, Akman B, Özdemir F N. Amyloid Goiter in Familial Mediterranean Fever (FMF) : A Clinicopathologic Study of 10 Cases. *Renal Failure* 2001; 23(5): 659-667.
74. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in Familial Mediterranean Fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J* 1982; 150(1): 22-6.
75. Knecht A, De Beer F C, Pras M. Serum amyloid A protein in Familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med* 1985; 102(1): 71-2.
76. Benson M D and Cohen A S. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic, and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum* 1979; 22(1): 36-42.
77. Yalçınkaya F, Tekin M, Çakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean Fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med* 2000; 93: 681-684.
78. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with Familial Mediterranean Fever is highly associated with point mutations in the *MEFV* gene. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 146-149.
79. Samli H, Dogru O, Bukulmez A, Yuksel E, Ovali F, Solak M. Relationship of Tel Hashomer criteria and Mediterranean fever gene mutations in a cohort of Turkish Familial Mediterranean Fever patients. *Saudi Med J* 2006; 27(12): 1822-1826.
80. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and management advancements. *The journal of medicine* 2007; 65(9): 318-324.

81. Celkan T, Çelik M, Kasapçopur Ö, et al. The anemia of Familial Mediterranean Fever disease. *Ped Hematol Oncol* 2005; 22: 657-665.
82. Özel A, Demirtürk L, Yazgan Y. Familial Mediterranean Fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 504-9.
83. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Mana R. Pharmacological and Clinical Basis of Treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with Colchicine or Analogues: An Update. *Current Drug Targets– Inflammation & Allergy* 2005; 4: 117-124.
84. Abedat S, Urieli-Shoval S, Shapira E, Calko S, Ben-Chetrit E. and Matzner Y. Effect of colchicine and cytokines on *MEFV* expression and C5a inhibitor Activity in human primary fibroblast cultures. *Isr Med Assoc J* 2002; 4(1): 7-12.
85. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effects of long term colchicine therapy on male fertility in patients with Familial Mediterranean Fever. *Andrologia* 1993; 18: 420-26.
86. Malkinson FD. Colchicine: new uses of an old drug [Editorial]. *Arch Dermatol* 1982; 118: 453- 7.
87. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. An analysis factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1804-11.
88. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean Fever: New phenotypes. *Autoimmunity Reviews* 2002; 12: 31-37.
89. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A et al. Phenotype-genotype correlation in Familial Mediterranean Fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7(3): 287-92.

90. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner D L, Pras M et al. *MEFV* mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Amyloid* 1999; 6(1): 1-6.
91. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae J J et al. Mutation and haplotype studies of Familial Mediterranean Fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999; 64(4): 949-62.
92. Klug, W, and Cummings M. *Genetik Kavramlar*, 2000.
93. Akar N. *Klinik Moleküler Patolojiye Giriş. AÜTF Antıp AŞ Yayınları*, Ankara, 1999.
94. Öner C. *Genetik Kavramlar. 6. Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık*, Ankara, 2002.
95. Ritis K, Giaglis S, Spathari N, Micheli A, Zonios D, Tzoanopoulos D et al. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in *MEFV*, the gene responsible for Familial Mediterranean Fever, in a cohort of Greek patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(4): 438-43.
96. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doulas M, Tsironidou V, Rafail S et al. *MEFV* alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with Familial Mediterranean Fever. *Clin Genet* 2007; 71(5): 458-67.
97. Miyoshi T, Yamashita K, Ohno T, Izumi T, Takaori-Kondo A, Sasada M et al. Familial Mediterranean Fever gene as a possible modifier of Sweet syndrome with chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol* 2008; 120(1): 57- 62.
98. Öztürk A, Özçakar B, Ekim M and Akar N. Is *MEFV* Gene Arg202Gln (605G>A) A Disease-Causing Mutation? *Türk J Med Sci* 2008; 38(3): 205-208.
99. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(10): 1599-1605.

100. Akar N, Akar E, Yalçinkaya F. E148Q of the *MEFV* gene causes amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients. *Pediatrics* 2001; 108(1): 215.
101. Eldad B-C, Israella L, Esther M, Cecile D, Dvorah A. The E148Q Mutation in the *MEFV* Gene: Is It a Disease-Causing Mutation or a Sequence Variant? *Hum Mutat* 2000; 15(4): 385-386.
102. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean Fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(8): 634-637.
103. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics* 2001; 9: 473–483.
104. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E. Identification of *MEFV*-independent modifying genetic factors for Familial Mediterranean Fever. *Am J Hum Genet* 2000; 67(5): 1136-43.

8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. FMF hastalığının yaygın görüldüğü Akdeniz ülkeleri	5
Şekil 2.2. <i>MEFV</i> geninin 16. kromozomda lokalizasyonu	6
Şekil 2.3. Etnik kökenlere göre yaygın görülen <i>MEFV</i> mutasyonları	9
Şekil 2.4. <i>MEFV</i> geni ve yaygın görülen mutasyonlar	10
Şekil 2.5. Pyrin proteini yapısı ve mutasyonları	11
Şekil 2.6. AAA patofizyolojisi	13
Şekil 2.7. Çayır safranı (<i>colchicum autumnale</i>)	23
Şekil 2.8. Kolşisinin kimyasal yapısı	24
Şekil 3.1. PCR işlemi sonucu elde edilen jel görüntüsü	33
Şekil 4.1. R202Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü	41
Şekil 4.2. R202Q homozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü	41
Şekil 4.3. Kompleks bulunan R202Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü	42
Şekil 4.4. Kompleks bulunan E148Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü	42
Şekil 4.5. E148Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü	43
Şekil 4.6. E230Q heterozigot mutasyon sekans analiz görüntüsü	43

9. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Tel-Hashomer Kriterleri	21
Tablo 2.2. Livneh Kriterleri	22
Tablo 2.3. Yalçınkaya ve arkadaşlarının çocuk hastalardaki kriterleri	22
Tablo 3.1. PCR işlemi aşamaları	32
Tablo 3.2. Exosap PCR işlemi aşamaları	34
Tablo 3.3. Döngü sekans PCR işlemi aşamaları	34
Tablo 4.1. Çalışma sonucu elde edilen mutasyon tipleri sayı ve yüzdeleri.	36
Tablo 4.2. 2. Ekzon R202Q gen değişiminin FMF hastalarındaki genotip dağılımı	37
Tablo 4.3. Çalışma sonucu saptanan mutasyonların cinsiyete göre dağılımı	37
Tablo 4.4. Olguların kökenlere göre dağılımı	38
Tablo 4.5. Elde edilen mutasyonların yaş aralığına göre dağılımı	39
Tablo 4.6. Çalışmaya katılan kişilere ait tüm bilgilerin gösterimi	40

10. DİZİ DİZİNİ

Sayfa No

Dizi 2.1. MEFV geninin cDNA dizisi

6



11. EKLER DİZİNİ

Poster

Solmaz E, Kılınç M, Ganiyusufoğlu E. Sağlıklı Bireylerde Ailevi Akdeniz Ateşı R202Q Genotip Sıklığının Belirlenmesi. 1st International Mediterranean Science and Engineering Congress, Bildiri Kitabı, s. 3753, Adana, 26-28 Ekim 2016.

Ek 1. Etik Kurulu Karar Formu, Tıp Fakóltesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu, KSÜ, 2015.

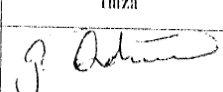

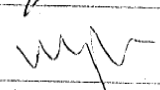
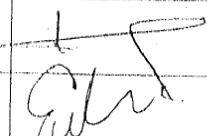
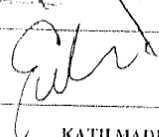
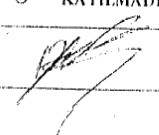
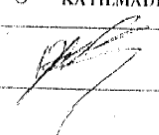
Ek 2. Yüksek Lisans Tez Önerisi Bildirim Formu, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, KSÜ, 2015.

12. EKLER


Ek 1. Etik Kurulu Karar Formu

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

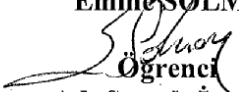


BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Sağlıklı Bireylerde Ailevi Akdeniz Ateşi R202Q Genotip Sıklığının Belirlenmesi		
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Metin KILINÇ		
	Başvuru Tarihi	06.10.2015		
	Protokol No	183		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilen kan, idrar, doku, radyolojik görüntü veya benzeri materyalle yapılacak araştırmalar			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2015/14		Karar No: 14	Tarih: 19.10.2015
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR.				

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	ARAŞTIRMACI
Prof. Dr. Ertan BULBULOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖRÇE Üye	Nöroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ekrem KIREÇÇİ Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. B. Nurten SERİNİÇ Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							

Ek 2. Yüksek Lisans Tez Önerisi Bildirim Formu

	<p style="text-align: center;">T.C. KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ</p> <p style="text-align: center;"><u>YÜKSEK LİSANS TEZ ÖNERİSİ BİLDİRİM FORMU</u></p> <p style="text-align: center;"><i>(Form eksiksiz olarak bilgisayar ortamında doldurulmalıdır)</i></p>
<p>Öğrencinin Adı ve Soyadı : Emine SOLMAZ Numarası : 14240200160 Alınma Düzeyi : <u>Yüksek Lisans</u> <input checked="" type="checkbox"/> Doktora Tez Danışmanı: Prof. Dr. Metin KILINÇ Anabilim Dalı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Enstitüye Kayıt Tarihi : 09.09.2014</p>	
<p>Tez Konusu Başlığı : Sağlıklı bireylerde Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) R202Q genotip sıklığının belirlenmesi</p> <p>Tezin Önemi ve Özgün Değeri : FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) genellikle Akdeniz ülkeleri halklarında (Daha çok Türk, Arab, İspanya kökenli Sefardik Yahudilerde ve Ermenilerde) görülen, tekrarlayan akut ateş ve seröz zarların iltihabı ile karakterize, otozomal resesif geçişli, genetik (kalıtsal) bir hastalıktır. Bu çalışma ile bölgemizde daha önce taşıyıcılık sıklığı belirlenmemiş olan R202Q mutasyon sıklığının belirlenmesi ve varsa mevcut klinik belirtilerin ortaya konması amaçlanmaktadır.</p>	

Etik Kurul Belgesi	<input checked="" type="checkbox"/> Eklendi	<input type="checkbox"/> Gerekli Değil
Yasal İzin Belgesi	<input type="checkbox"/> Eklendi	<input type="checkbox"/> Gerekli Değil

<p style="text-align: center;">Emine SOLMAZ  Öğrenci Adı Soyadı-İmzası</p>	<p style="text-align: center;">Prof. Dr. Metin KILINÇ  Danışman Adı Soyadı-İmzası</p>	<p style="text-align: center;">Prof. Dr. Metin KILINÇ  Anabilim Dalı Başkanı Adı Soyadı-İmzası</p>
--	---	--

13. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Emine SOLMAZ
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 25/03/1987
Medeni hali : Bekar
Telefon : 05536058727
e-posta : slmzemne@outlook.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	KSÜ/Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Tıbbi Biyokimya AD	2017
	FÜ/Eğitim Fakültesi/Pedagojik Formasyon Eğitimi	2014
Lisans	AİBÜ/Fen Edebiyat Fakültesi/Kimya (İngilizce)	2012
Lisans	AÜ/Açıköğretim Fakültesi/İşletme	2017
Ön Lisans	AÜ/Açıköğretim Fakültesi/Sağlık Kurumları İşletmeciliği	2015
Lise	Şahinbey Cumhuriyet Lisesi	2004

İş Denevimi

Yıl	Yer	Görev
2013-	MEB	Kimya Öğretmeni

Yabancı Diller

İngilizce

Hobiler

Doğa bilimleri, yüzme, fotoğrafçılık.