



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**APANDİSİT NEDENİYLE OPERE EDİLMİŞ OLGULARDA DNA
SEKANS ANALİZİ METODUYLA FMF (AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ)
MUTASYON SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Mehmet Aydın DAĞDEVİREN

YÜKSEK LİSANSTEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2015

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

APANDİSİT NEDENİYLE OPERE EDİLMİŞ OLGULARDA DNA
SEKANS ANALİZİ METODUYLA
FMF (AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ)
MUTASYON SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Mehmet Aydın DAĞDEVİREN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ahmet ÇELİK

JÜRİ ÜYESİ
Prof. Dr. Metin KILINÇ

JÜRİ ÜYESİ
Yrd. Doç. Dr. Edibe SARIÇİÇEK

KAHRAMANMARAŞ-2015

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi, Mehmet Aydın DAĞDEVİREN tarafından hazırlanan “APANDİSİT NEDENİYLE OPERE EDİLMİŞ OLGULARDA DNA SEKANS ANALİZİ METODUYLA FMF (AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ) MUTASYON SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI” adlı bu tez, jürimiz tarafından 09/07/2015 tarihinde oy birliği/oy çokluğu ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ahmet ÇELİK (DANIŞMAN)

.....

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, KSÜ

Prof. Dr. Metin KILINÇ (ÜYE)

.....

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, KSÜ

Yrd. Doç. Dr. Edibe SARIÇİÇEK (ÜYE)

.....

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Zirve Üniversitesi

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.

Mehmet Aydın DAĞDEVİREN

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

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitimime değerli katkıları bulunan, desteklerini hiçbir koşulda esirgemeyen, daima ileriye bakmamı ve başarıya adım atmamı sağlayan, her zaman en iyiyi ve en günceli öğreten öğrencisi olmaktan onur duyduğum kıymetli, başarılı, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ahmet ÇELİK'e, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Metin KILINÇ'a, Anabilim Dalı öğretim Üyelerimiz Sayın Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN'a ve Sayın Prof. Dr. Ergül Belge KURUTAŞ'a, ayrıca laboratuvar çalışmaları sırasında öz veri ve desteğini esirgemeyen Sayın Uzm. Kimyager, Eda GANİYUSUFOĞLU'na ve diğer laboratuvar çalışanlarına, ayrıca çalışmamın her aşamasında anlayış ve sabırla yanımda olan ve beni bugünlere getiren aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz-2015

Mehmet Aydın DAĞDEVİREN

APANDİSİT NEDENİYLE OPERE EDİLMİŞ OLGULARDA DNA SEKANS ANALİZİ METODUYLA FMF (AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ) MUTASYON SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Mehmet Aydın DAĞDEVİREN

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; Akut Apandisit olarak değerlendirilen ve Appendektomi uygulanan hastalarda DNA sekans analizi metodu ile FMF mutasyonu sıklığını belirlemektir. Bu çalışma için Apendektomi operasyonu geçirmiş olan 51 kişi rasgele seçildi. Apendektomi materyalinin patolojik olarak değerlendirme sonucuna göre iki grup oluşturuldu. Grup 1, “Akut Apandisit ve Periapandisit” (31 kişi) olarak, Grup 2, “Reaktif Lenfoid hiperplazi ve diğer” (20 Kişi) olarak tanımlandı. DNA Sekans Analizi ABI PRISM 310 Analyzer cihazı ve ticari kit kullanılarak çalışıldı. Her bir hastanın DNA örneğinde Exon 2 ve Exon 10 taranarak tüm mutasyonlar araştırıldı. Hastaların 28’inde (% 54,9) mutasyon bulunurken 23’ünde (% 45,1) mutasyon bulunmadı. Exon2’de saptanan mutasyonlar: 6 hastada (% 23.1) E148Q mutasyonu mevcut iken, 19 hastada (% 73.1) R202Q mutasyonu mevcut idi. Bir hastada ise hem E148Q hem de R202Q mutasyonu mevcut idi (% 3.8). Exon10’da bulunan mutasyonlar: 1 hastada; hem M680I hem de V726A, 1 hastada M694I, 1 hastada ise M694V mutasyonları idi. FMF hastalarında görülen; karın ağrısı, ateş, lökositoz gibi nonspesifik şikayet ve bulgularla seyreden ataklar “Akut apandisit” olarak değerlendirilebilmekte ve “Apendektomi” ile sonuçlanabilmektedir. Klinik tablonun hafif veya şiddetli olduğu farklı mutasyonlar varlığı hastalığın daha detaylı ve güvenilir tanı yöntemleri kullanılarak araştırılmasını gerekli kılmaktadır. DNA Sekans Analizi bu noktada altın standart olarak karşımıza çıkmaktadır. FMF ve Akut Apandistin ayırıcı tanısının yapılması hem FMF hastalarının doğru tedavi edilmesini sağlayacak hem de gereksiz Apendektomi yapılmasını önleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Apandisit, DNA Sekans Analizi, FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi)

Sayfa sayısı: 40

Danışman: Doç. Dr. Ahmet ÇELİK

**DUE TO HAVE BEEN OPERATED IN PATIENTS WITH A SEQUENCE ANALYSIS
METHOD APPENDICITIS DNA WITH FMF
(FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER) INVESTIGATION OF MUTATION
FREQUENCY**

Master Thesis

Mehmet Aydın DAĞDEVİREN

ABSTRACT

The aim of this study is determine the prevalence of FMF mutations by using the DNA sequence analysis method in persons had been subjected to appendectomy because of acute appendicitis diagnosis. Fifty one person had been subjected to appendectomy were randomly selected for this study. Subjects divided to two groups according to post operational pathological findings. Group 1 was described as “Acute Appendicitis and Periappendicitis” (31 subjects) and Group 2 was described as “Reactive Lymphoid hyperplasia and others” (20 subjects). DNA sequence analysis was studied by using commercial kit and an automatized analyzer (ABI PRISM 310 Analyzer 310). All mutations were researched in Exon 2 and Exon 10 in DNA samples of each subjects. Mutations were found in 28 of patients (54,9 %) and not found in 23 of patients (45,1 %). Mutations in Exon2: E148Q mutation was found in 6 patients (23,1 %) and R202Q mutation was found in 19 patients (73,1 %). Both E148Q mutation and R202Q mutation were found in 1 patient (3,8 %). Mutations in Exon10: Both M680I and V726A mutations in 1 patient, M694I mutation in 1 patient and M694V mutation in 1 patient. Findings may be seen in patients with FMF such as abdominal pain, fever and leukocytosis, may be evaluated as acute appendicitis and they may be resulted by appendectomy. As there are different mutations with different clinical features, disease should be searched with more detailed and credible methods. DNA sequence analysis is the gold standard on this point. To do differentiation of diagnosis of FMF and Acute Appendicitis may prevent inaccurate appendectomy operations

Keywords: Acute Appendicitis, DNA Sequence Analysis, FMF (Familial Mediterranean Fever)

Page Number: 40

Supervisor: Assoc. Prof. MD. Ahmet ÇELİK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL VE ONAY	I
ÖNSÖZ	III
ÖZET	IV
İNGİLİZCE ÖZETİ.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. FMF (Ailevi Akdeniz ateşi).....	2
2.1.1. Etyoloji ve patogenez	2
2.1.2. Klinik bulgular	3
2.1.3. Laboratuar bulguları.....	5
2.1.4. Tanı ve ayırıcı tanı.....	6
2.1.5. Tel-Hashomer tanı kriterleri	6
2.1.6. Tedavisi	8
2.2. Apandisit.....	10
2.2.1. Etyolojisi.....	10
2.2.2. Patogenez.....	11
2.2.3. Klinik bulgular	12
2.2.4. Laboratuar bulguları.....	13
2.2.5. Radyolojik bulgular.....	14
2.2.6. Tanı ve ayırıcı tanı.....	15
2.2.7. Tedavisi	15
2.3.1. Elektroforez	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
3.1. Çalışmaya Alınan Bireyler	18

3.2. İstatistiksel Analiz.....	18
3.3. DNA Sekans Analizi.....	18
3.3.1. DNA ekstraksiyonu.....	19
3.3.2. DNA PCR amplifikasyonu.....	19
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	30
7. KAYNAKLAR.....	31
8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	37
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	37
10. EKLER DİZİNİ.....	38
11.ÖZGEÇMİŞ.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Amiloid A
AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
BÇ	: Baz çifti
CRP	: C-reaktif protein
del	: Delesyon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dNTP	: Deoksinükleotid trifosfat
ddNTP	: Dideoksinükleotid trifosfat
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
ESR	: Eritrosit Sedimantasyon hızı
FMF	: Familial Mediterranean Fever (FMF)
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
MEFV	: Ailevi Akdeniz ateşi geni
PAN	: Poliarteritis Nodoza
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RBC	: Red Blood Cell (Kırmızı kan hücresi)
rpm	: revolution per minute (dakikadaki dönüş sayısı)
SAA	: Serum amiloid A
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
Taq	: Thermus aquaticus
TBE	: Tris-Borik asit-EDTA
TE	: Tris-EDTA
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü alf

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Daha önce yapılmış çalışmalarda Akut Apandisit olarak değerlendirilen ve Apendektomi uygulanan hastaların bir kısmında histopatolojik tanı sonuçlarının Akut Apandisit ile uyumlu olmadığı ve sonraki değerlendirmelerde bu hastaların FMF (Ailevi Akdeniz ateşi) vakaları oldukları anlaşılmıştır.

FMF olan hastalarda görülen karın ağrısı, ateş, kusma gibi özellikler Akut Apandisitteki klinik bulgulara benzemesi nedeniyle Akut apandisit olarak değerlendirilmekte ve Apendektomi uygulanmaktadır. Bu konuda yapılan önceki çalışmalarda FMF'in ayırıcı tanısı klinik bulgulara ve rutin laboratuvar testlerine dayanılarak yapılmıştır. Bazı çalışmalarda da FMF mutasyonlarını belirlemek için Strip testi kullanılmıştır.

DNA sekans analizi FMF mutasyonlarını belirlemede ve tanı konulmasında şu an için en geçerli testtir. Bu amaç için DNA sekans analizi tarafımızdan ilk defa kullanılmıştır. FMF ve Akut Apandistin ayırıcı tanısının yapılması hem FMF hastalarının doğru tedavi edilmesini sağlayacak hem de gereksiz Apendektomi yapılmasını önleyecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FMF (Ailevi Akdeniz ateşi)

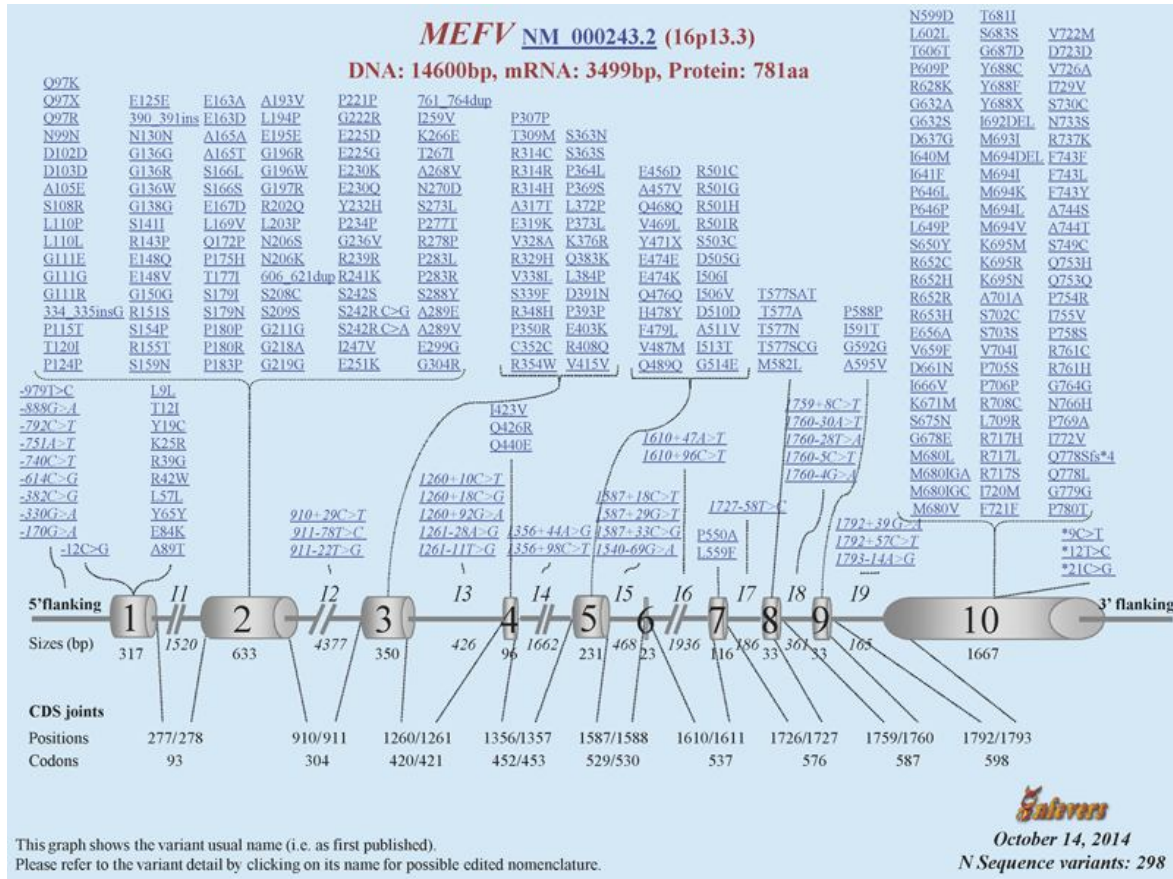
FMF, Doğu Akdeniz Havzasında yaşayan bölge halklarında özellikle Türk, Yahudi ve Ermeni toplumlarında sık görülen, aynı zamanda Yunan, İtalyan, İspanyol ve Japon gibi diğer toplumlarda da gözlenmiş otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (1). FMF klinik olarak dönem dönem tekrarlayan 38-40 dereceye varan ateş, peritonit, plevrit ve özellikle diz bilek ve dirsekleri tutan akut sinovit ile birkaç gün devam eden bir hastalıktır.

2.1.1. Etyoloji ve patogenezi

FMF hastalığına neden olan pyrin proteini normalde inflamasyonu kontrol altında tutan bir gendir. 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolu üzerinde (16p13.3) lokalize olduğu saptanan MEFV geninin iki ayrı konsorsiyum tarafından 1997 yılında moleküler dizisi bulunmuştur (Şekil 1) (2). Bu nedenle bu proteinde oluşan bir mutasyon inflamasyonu kontrol edememekte ve otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık olan FMF'e neden olmaktadır. Eklemlerde oluşan travmalar ve diğer etkenlerle oluşan inflamatuar yanıt normal pyrin varlığında inhibe edilirken FMF'li hastalarda bu mekanizmanın kontrol edilemediği düşünülmektedir (3). Buna bağlı olarak MEFV geninin kodladığı pyrin proteini tam olarak anlaşıldığı zaman FMF patogenezi çözülebilecektir. Nötrofiller akut inflamasyonun ana hücreleri olduğundan, pyrinin bu hücrelerdeki rolü önemli olabilir. Burada diğer önemli bir nokta ise şudur; sinovyal ve peritoneal hücrelerdeki pyrin ekspresyonunun yetersizliği bu proteinin doku spesifik tarzda etkili olmadığını göstermektedir (4).

Pyrinin görev yapamaması sonucu oluşan kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna ve bu hücrelerin serözal bölgelere geçmesine neden olabilir, ancak bu hücrelerin serözal bölgelere niçin gidip konuştığı henüz netlik kazanamamıştır. 2014 yılı FMF veri tabanında 302 gen değişimi bildirilmiştir (5).

Bu mutasyonların büyük çoğunluğu missense mutasyonlardır yapılan çalışmalarda öncelikle üç major mutasyon (M680I, M694V ve V726A) klinikle ilişkili olduğu tesbit edilmiştir (6-8).



Şekil 1: MEFV Geni üzerinde Exon bölgelerinde bulunmuş olan mutasyonlar

Özellikle M694V mutasyonunun homozigotluğu, hastalığın ağır seyretmesinin ve bu mutasyona sahip bireylerde amiloidoz sonucuna neden olmaktadır(7-9).

2.1.2. Klinik bulgular

Hastalık ateşli, ağrılı ataklarla belirgin olup 38,5-40 C° arasındaki yüksek ateş, periton, plevra ya da sinovyum seröz membranlarından birinde oluşan inflamasyonun neden olduğu ciddi karın, göğüs veya alt ekstremitenin geniş eklemlerinden birinin ağrısı eşlik eder. FMF hastaları klinik olarak iki fenotipe ayrılır. Birinci fenotipte hastaların genelinde ateş, karın ağrısı ve inflamasyon atakları gibi semptomlar gözlemlendikten sonra amiloidoz gelişimi görülmektedir. İkinci fenotipte ise FMF semptomları ortaya çıkmadan ileriki yaşlarda (13-15 yaş) renal amiloid geliştiği gözlenmektedir. Bu hastalarda amiloidoz oluşana kadar hastalık asemptomatiktir (9,10).

Ataklar çoğunlukla 1 ila 3 gün arası sürer ve hastaların yaklaşık %50 'si yılda 10 ila 30 defa bu atağı geçirir. Hastaların %75'i ilk 10 yaşta, %80'i ilk 20 yılda atakla karşılaşır, 40 yaşından sonra ilk atak çok seyrek olarak görülür (10,11).

Genç yaşta hastalığın başlaması, klinik olarak iyi seyirli bir hastalığa işaret eder. FMF hastalarının yaklaşık olarak %90'ında ateş görülür. Atak süresince ateş genellikle 38 dereceden yüksektir. yüksek ateşin 24 saat içerisinde normale döndüğü gibi birkaç saat ile 4 gün kadar sürebilir. Ancak Kolşisin kullanan hastaların bir kısmı ateşsiz olarak da nöbet geçirebilirler (12).

Plevral Atak FMF'li hastaların çoğunda görülen semptomdur. Bu ataklar akut şekilde gelişerek solunum seslerinde azalma ile kendini gösterir. Bazen Kalp ve göğüs ağrısı gözlenerek, kısa sürede semptom kendiliğinden kaybolur (13). Artiküler Ataklar FMF' de en çok görülen ikinci semptomdur. Akut olarak yüksek ateş eşliğinde genelde 24 saat sürer. Genellikle diz ve ayak bileği kısmen omuz dirsek ve el bileği gibi bölgeleri tutar ve 24 ila 48 saat içerisinde kaybolur (14). Tutulan bölgeler oldukça ağrılı olup ve eklem hareketlerini kısıtlayabilir. Ataklar hafif travmalarda ve yoğun efor sarf edilen yürüyüşlerle daha çok ortaya çıkar. Synoviyal sıvı steril ve nötrofil içeriği açısından oldukça zengindir.

FMF hastalarında nadir olarak görülen semptom perikarditdir. Bunun atakları da 1-3 gün içerisinde kendiliğinden kaybolur (13). Eklem ağrısı ise genelde ayak bileği ya da dizde olur. Ağrı ile birlikte bazen eklemde şişlik ve (erizipel benzeri eritem denen FMF'e özgü) kırmızı döküntüler de olabilir. Eklem tutulumu karın vb. diğer tür tutulumlardan daha uzun sürer, fakat bir haftada iyileşir. Vaskülite bağlı olarak da kanama gibi GIS belirtileri oluşabilir. Nadir görülen bulgular arasında bacak ağrıları, perikardit, miyozit, menenjit, orşit de yer alır. Eklem bulguları, myozit ve orşit genelde çocuklukta görülür, yaş büyüdükçe giderek bu bulgular daha az görülür

Amiloidoz oluşumunu sağlayan Nefropatik Amiloid-A FMF'in en ciddi ve ölümcül komplikasyonu oluşturan tipi dir. Tedavi edilmeyen hastaların çoğunda 40 yaşına kadar amiloidoz oluşur (15).

2.1.3. Laboratuvar bulguları

Hipergamaglobulinemi (Özellikle IgA ve IgD). IgA ve IgD mukozal immunité üzerinde kritik rolü bulunduğundan yüksekliği FMF hastalığı hakkında bize yol göstermektedir. C3 ve C4 yüksekliği nedeni açıklanmayan, ödem veya SLE gibi otoimmün bozukluk belirtileri olduğunda kompleman testi istenebilir. İnflamasyonda, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi diğer belirteçlerden önce kompleman düzeyleri yüksekliğindedir. Lökositöz ve periferik yaymada sola kayma enfeksiyonun şiddeti hakkında bilgi verir (16-19).

Bazı durumlarda kompleman düzeylerinin azaldığı görülebilmektedir: bunlar;

- Yinelenen mikrobik enfeksiyonlar (genellikle bakteriyel)
- SLE ve vaskülit dahil olmak üzere otoimmün hastalıklar
- Kalıtsal anjiyoödem
- Edinilmiş anjiyoödem
- Glomerülo nefrit, lupus nefriti, membranöz nefrit, IgA nefropatisi gibi değişik tipte böbrek hastalığı
- Beslenme bozukluğu
- Septisemi

Atak sırasında geçici proteinüri ve mikroskopik hematüri görülebilir. Tam idrar tetkiklerinde mikroskopik olarak bol eritrosit, bol protein ve bazen kalsiyum oksalat kristalleri de görülebilmesi mümkündür. Özellikle devam eden proteinüri, Amiloidozisin habercisidir Atak sırasında; akut faz proteinlerinden C-reaktif protein, serum amiloid A, ve fibrinojen yükselir. Eritrosit sedimentasyon hızı geç yükseldiğinden pek yardımcı değildir (16-19).

- Duedonum, rektum, minör tükrük bezi, böbrek biyopsileriyle, amiloidoz gelişimi araştırılabilir.
- DNA testi ile FMF genlerine (MEFV) bakılabilir. Tanıya yardımcıdır ve hastalık seyri hakkında bir fikir verebilir. Ancak bu genlerin taşınmaması, hastalık olduğunu göstermez. Hastalık tanısı, ataktaki klinik bulgularla konur; laboratuvar testlerle desteklenir.

- Eklem sıvısı, inflamatuvar özelliktedir (septik değil).
- Atak sırasında karın, akciğer, skrotum veya kalbe ait görüntülemeler, diğer tanıları ve durumları dışlamak için yapılır (15,16).

2.1.4. Tanı ve ayırıcı tanı

FMF, klinik tanı kriterlerine ve moleküler yöntemlere bakılarak tedaviye başlanan bir genetik hastalıktır. Klinik tanıyı koyma yönünde geliştirilmiş olan üç farklı kriterler grubu vardır. Bunlardan en geçerli ve kullanışlı olan Tel-Hashomer tanı kriterleridir (16,17). FMF tanısı için kullanılacak spesifik bir test olmadığı için klinik tanı kuraldır.

Uygun klinik bulgular uygun etnik gruptan olma, kolşisine yanıt ve başka bir nedene bağlı olmayan AA tipi amiloidoz, tanı için önemlidir. MEFV geni mutasyonu, sadece şüphelenilen hastalarda tanının desteklenmesi için kullanılır. Mutasyonların gösterilmesi FMF tanısını göstermez.. Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için kliniğin olması gerekir. Bununla birlikte kolşisin tedavisine cevap veren FMF hastalarından MEFV geni mutasyonları gösterilemeyenler de vardır (17). FMF için ilk tanı kriterleri 1967'de Sohar ve ark.(30) tarafından tanımlanmıştır. Sonrasında Livneh ve ark.(18) tarafından önerilen kriterler geliştirilmiştir.

Tel-Hashomer kriterleri. Yalçın kaya ve Özen'in FMF'da yeni tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi çalışması son dönemdeki en önemli tanısal çalışmadır (19). Bu çalışma Tel-Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısal yaklaşımda eksiklikleri nedeniyle yapılmış olup, hastaların klinik tanı almasını kolaylaştırmıştır.

2.1.5. Tel-Hashomer tanı kriterleri

Major kriterler:

- Peritonit, plevrit veya sinovitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş epizodları
- Nedensiz AA tipi amiloidoz
- Sürekli kullanılan kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler:

- Tekrarlayan ateşli ataklar
- Erisipel benzeri eritem
- Birinci derece akrabalarda FMF öyküsü

Hastada 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriterin mevcut olması durumunda kesin tanı, 1 majör ve 1 minör kriterin bulunmasında ise muhtemel tanı koyulur ve hastanın kolşisine cevap verip vermemesine göre kesin tanıya gidilir (20). Yüksek ateş ve karın ağrısı, akut apandisit başta olmak üzere tüm akut karın nedenleri ile karışabilir. Tekrarlayan karın ağrısı atakları, tekrarlayan pankreatit, porfiri ile karıştırılabilir.

Plevral ataklar tekrarlayan pulmoner emboli sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar veya enfeksiyöz nedenlerle ayırıcı tanıya girer. Eklem bulgularının varlığında palindromik romatizma, septik artrit ve kristalvartropatiler mutlaka dışlanmalıdır. Çocuklarda, juvenil idiyomatik artrit, akutromatizmal ateş, SLE, PAN ve HSP düşünülmesi gereken hastalıklardır (21).

Özellikle çocuklarda olmak üzere bazı hastalarda FMF yalnızca artrit atakları ile de presente olabilir. Beta hemolitikstreptokok enfeksiyonunun sık görüldüğü Doğu Akdeniz ülkelerinde, FMF hastalarına yanlılıkla Akut Romatizmal Ateş (ARA) tanısı konulmaktadır (22). Önceden yanlış tanı alan hastaların çoğunda bu nedenle amiloidoz sıklığı yüksektir. Herediter periyodik ateş sendromları FMF dışında, Tümör Nekroz Faktör reseptörile ilişkili Periyodik Sendromu (TRAPS), Hiperimmunoglobulin D Sendromu (HIDS), Muckle–Wells Sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Ürtikeri (FCU), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Eklem Sendromu (CINCA) ve Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati (PFAPA) Sendromunu içerir. FMF’in bu hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir. TRAPS, otozomal dominant bir hastalıktır ve TNF-alfa reseptörünü kodlayan gen TNFRSF1-A mutasyonu ile meydana gelir (23-24).

Tipik klinik bulguları, karın ağrısı, kas ağrısı ve gezici tarzda raşdır. Ataklar sırasında göğüs ağrısı, skrotal ağrı, artrit, konjunktivit ve periorbital ödem de olabilir. Önceleri ailesel İrlanda ateşi olarak isimlendirilen TRAPS atakları FMF ataklarından daha uzun sürer. Genellikle 1 haftadan uzun olup, 3 haftaya kadar uzayabilir (24). Tedavide kortikosteroid, etanersept, IL-1 blokerleri kullanılmaktadır. HIDS, otozomal resesif kalıtılan otoinflamatuar bir hastalıktır ve Mevalonat kinazı kodlayan gende mutasyon sonucu gelişir. Klinik bulguları ateş, karın ağrısı, artrit ve cilt döküntüsüdür. Karakteristik olarak Ig D düzeyi sürekli yüksektir ve ataklar sırasında idrar mevalonik asit (MVA) düzeyinde artış olur (25).

Peritonit olmaması, servikal lenf nodlarını tutması ve ciltte yaygın raş bulunması ile FMF'den ayrılır. FCU, CIAS1 (Soğğun İndüklediği Oto inflamatuvar Sendrom) genin mutasyonu ile ilişkili, tekrarlayan ürtikeryal döküntüler ile karakterize bir hastalıktır. FCU'da, soğğa maruziyetten birkaç saat sonra döküntü olur ve ataklar bir günden daha kısa sürer. MWS'de ateş ve ürtiker ile birlikte artrit de görülebilir. Ataklar 1–2 gün sürer. CINCA, nadir görülen neonatal başlangıçlı, döküntü nörolojik hastalık ve artrit ile karakterize çok şiddetli seyreden bir hastalıktır.

PFAPA sendromun da ateş atakları 1–2 gün sürer. Farenjit, tonsillit ve boğaz ülserleri kolşisin tedavisine cevap vermeyip, kortikosteroide dramatik yanıt vermesi ile FMFD'den ayrılır(26).

2.1.6. Tedavisi

1973 yılına kadar FMF'e yönelik yapılan tedaviler ağrıyı azaltmak veya kesmek işlemlerinden öteye gidilememiştir. Ancak Kolşisinle tedavi, 1972 yılında Goldfinger(1) tarafından önerilmiş ve 1974 yılında Zemer ve ark(16)'nın çalışmalarıyla günümüze kadar en geçerli kullanılan yöntem olmuştur.

Kolşisin, yüksek konsantrasyonlu nötrofil mikrotübüllerini tespit ederek yeni mikrotübüllere polimerizasyonu, hücre içi taşınımı, mitozu, yangı aracı salınımını ve kemotaksisi önler. Lökosit hücrelerinin inflamasyon bölgesine girmesini engeller (27,28). FMF ataklarının önlenmesinde 1972'den beri kolşisin kullanılmaktadır. 1974'de Zemer ve ark.(16) yaptığı çift-kör bir çalışmayla da etkinliği gösterilmiştir. Kolşisin, metafazda mikrotübül sistemini inhibe ederek, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır. Lökosit cAMP düzeyini artırarak lizozomal degranulasyonu inhibe eder. Hastanın yaşı, kilosu ve hastalık şiddetine bakılmaksızın önerilen profilaktik kolşisin dozu 1–1,5 mg/gündür. Daha yüksek dozların bölünmüş dozlarda verilmesi uygundur.

Genelde 2 mg/gün dozu etkin olamıyorsa daha yüksek dozlarda etkisiz olacaktır. Bu durumda kolşisin direncinden bahsedilir. Kolşisin ile hastaların %75'inde tam remisyona sağlanır iken, %95'inde ise belirgin iyileşme görülür (29,30). Karın ağrısı ve plevral ataklar kolşisine iyi yanıt vermesine karşın eklem bulguları tedaviye dirençlidir. Kolşisin alınmaması atakların başlamasına neden olabilir. Akut atakta kolşisin dışında indometazin gibi NSAİİ'ler de kullanılabilir.

Steroidler FMF ataklarında etkisiz olup ayırıcı tanıda kullanılabilir. Ancak hastalığa ikincil olarak ortaya çıkan vaskülitlerde tedaviye steroid eklenmelidir. PAN gelişen hastalarda siklofosfamid gibi immün baskılayıcı ilaçlar kullanılmalıdır. Kolşisin atakları önleme dışında amiloidoz gelişimini de önler (30).

İsrail’de yapılan bir çalışmada 11 yıllık takip sonunda kolşisin alan hastaların ancak %2’sinde amiloidoz gelişirken, 9 yıllık takipte kolşisini düzensiz kullanan veya hiç kullanmayan hastaların %49’un da amiloidoz gelişmiştir (30). Bu nedenle, kolşisine dirençli atakları olan hastalar bile kolşisin almaya devam etmelidirler.

Serum kreatinin düzeyi 1,5 mg/dl’nin altında olan ve düzenli 1,5 mg kolşisin kullanan hastalarda kolşisinin amiloidoza bağlı proteinüriyi ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı yavaşlattığı ve hatta geriletmediği bildirilmiştir (30).

Kolşisin hamilelik sırasında mutlaka kullanılmalıdır. Hamilelik sırasında kolşisin kullanan hastalarda risk analizi yapılarak 5. ayda (20. hafta) amniyosentez yapılması önerilmelidir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda diyaliz yapılmalıdır. Renal transplantasyon, amiloidoz ile ilişkili son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için iyi bir tedavi seçeneğidir. Transplantasyonun uzun dönem sonuçları genel transplantasyon popülasyonu ile benzerdir. Ancak, kolşisin tedavisi almayan hastalarda amiloidoz tekrarlar (30). Daha önceki gözlemlere dayanılarak FMF amiloidozuna bağlı son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda sürekli ayaktan periton diyalizinin abdominal atakları artırdığı ileri sürülmüştür (31). Eklem tutulumunda konservatif yaklaşım yeterli olur. Kolşisin ve NSAİİ’lere yanıtız inatçı eklem tutulumunda eklem içi steroid tedavisi ve sinovektomi denenebilir. Kalça tutulumunda aseptik nekroz ve eklem yıkımı siktir ve kalça protezi gerekebilir.

Kolşisine yanıtız olgularda ise interferon-alfa (IFN- α), talidomit gibi ilaçların kullanılabileceğine dair çalışmalar vardır. Ülkemizde kolşisine dirençli 7 hasta ile yapılan bir çalışmada toplam 21 atak izlenmiş ve bu hastalara IFN- α tedavisi verilmiştir. 21 ataktan 18’inde kontrol sağlanmış, ataklar ortalama 3 saat sürmüştür (32,33). Ancak henüz bu konuda kesin bir bilgi yoktur. Talidomit, kemotaksisi ve TNF- α üretimini selektif olarak inhibe eden, monosit fagositozunu azaltan bir ilaçtır.

Periferik nöropati ve teratojenite gibi toksik etkilerinden dolayı klinik kullanımı sınırlıdır. 2 mg/gün kolşisin tedavisine dirençli FMF hastalarında tedaviye talidomit eklenmesi ile atakların sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir (34). IL-1 ve TNF, FMF hastalarında yükselen majör proinflamatuvar sitokin olması nedeniyle güncel tedavi yaklaşımları IL-1 antagonistler ve anti TNF tedaviyi içermektedir. TNF'nin patogenezdaki rolü açık olduğundan anti-TNF tedavisi çeşitli çalışmalarda kullanılmış ve önerilmiştir. Ülkemizden bildirilen bir vakada, kolşisin, steroid, hidrosiklorokin, metotreksat tedavisine cevap vermeyen kronik kalça artritli olan FMF hastasında infliksimab tedavisi sonrası hızlı bir klinik ve laboratuvar yanıt alınmıştır (35). Pirin proteini tarafından üretilen IL-1β'nin patogenezdaki önemi bilinmektedir. Rekombinan IL-1 antagonisti olan anakinra tedaviye dirençli FMF hastalarında kullanılmış ve önerilmiştir (36).

2.2. Apandisit

2.2.1. Etiyolojisi

İnsan anatomisinde apandis (appendix vermiformis), çekuma bağlı, ucu kapalı tüp. Embriyolojik olarak çekumden gelişir. Latince "vermiform" kelimesi "solucanımsı görünen" anlamına gelir. Çekum karın boşluğundaki ilk kese türü yapıdır. Apandis, kalın bağırsak ve ince bağırsağın karşılaştığı noktanın hemen yanında kese şeklinde bir yapıdır. Apandis, insan türünde sindirim organı olarak bir işlev görmemektedir ve evrimsel süreçte yavaş yavaş yok olduğu düşünülmektedir (37-39).

Akut apandistiteki en önemli neden lümen obstrüksiyonudur. Fekalitler, apendisyal lümenin obstrüksiyonunun sık rastlanan nedenidirler. Daha aza nedenler ise sırasıyla lenfoid dokunun hipertrofisi ve radyolojik tetkiklerden sonra alınan baryumun tıkanmasıdır. Tümör ve meyve çekirdekleri intestinal parazitlerdir. Obstrüksiyon sıklığı, inflamatuvar olayın şiddetiyle artar. Apendikis te dahil olmak üzere tüm gastrointestinal sistemdeki tüm mukozal kan dolaşımındaki bozukluklara çok duyarlıdır (38,38). Bu nedenle inflamatuvar hadisenin daha ilk dönemlerinde mukozal bütünlük bozulur ve bakteriyel invazyon'a neden olur. Apandisit teki progresif distansiyon ilk olarak venöz dönüşümü ve arteriyel akımı bozacak duruma gelince kan akışı en zayıf olan bölge etkilenir. Bakteriyel inflamasyon ilerleyince perforasyon oluşur. Buna karşın bazı apandisit atakları kendiliğinden de iyileşebilir (39,40).

2.2.2. Patogenez

Akut apendisitteki en önemli nedensel faktör lümen obstrüksiyonudur. Fekalitler, apendisyal lümenin obstrüksiyonunun sık rastlanan nedenleridir. Daha az rastlanan nedenler ise sırasıyla lenfoid dokunun hipertrofisi, daha önce yapılmış olan radyolojik tetkiklerden sonra baryumun tıkanması, tümörler, sebze ve meyve çekirdekleri ile instestinal parazitlerdir. Basit akut apendisitlerin %65 inde ve reptüre olmuş gangrenöz apendistlerin yaklaşık %90'ında fekalitler bulunur (39,40).

Apendiks limitlerinin proksimal obtruksiyonu bir kapalı loop meydana getirir ve apendisyal mukozanın normal sekresyonu hızlı bir biçimde apendisyal distasyon oluşturur. Normal bir apendiks lümen kapasitesi yaklaşık 0.1 mL dir. Obstrüksiyon diatlindeki 0.5 mL lik çok bir sekresyon bile kapalı loop haline gelmiş olan apendiks içindeki lümen içi basıncı yaklaşık 60 cm H₂O seviyesine kolaylıkla çıkar.

Apendiksin distinasyonu, vizeral afferen gergin sinir lifi uclarını uyarır ve orta abdomende ve alt epigastriumda net lokalize olmayan, künt, difüz bir ağrı oluşur. Anti distinasyonla peristalizm de uyarılır, sonuç olarak apendisitin erken safasında vizeral ağrıya kramp tarzında ağrı da eşlik edebilir. Distinasyon devam eden mukozal sekresyonla ve apendiks içerisinde bulunan bakterilerin hızlı çoğalmasıyla devam eder. Bu büyüklükteki distinasyon sıklıkla refleks bulantı ve kusma yapar ve difuz vizeral ağrı daha şiddetli hale gelir. Organ içindeki basınç arttıkça, venöz basınç yüksek seviyelere çıkar. Kapillerler ve venüllerin tıkanması ancak arter kan akımı devam etmesi engorjman ve vasküler konjesyonla sonuçlanır. Kısa süre sonra inflamasyon olayını apendiksin serozası ve dolayısıyla o bölgedeki periyatel periton da katılır ve bunun sonucunda karın ağrısı karektersitik olarak sağ alt kadrana doğru kayar (37-40). Apendiks de dahil olmak üzere gastrointestinal sistemdeki tüm mukoza kan dolaşımındaki bozukluklara çok duyarlıdır ki mukozal bütünlük bozulur ve bakteriyel invazyona izin verir. Apendiksteki progresif distinasyon ilk olarak venöz dönüşü ve sonra arterial akımı bozacak boyuta gelince, kan dolaşımı açısından en zayıf olan alna en çok etkilenir, antimezanterik kenarda elipsoid infarktler meydana gelir. Distinasyon bakteriyel invazyon, kan dolaşımı bozulması ve infarksiyon ilerlediğinde genellikle antimezenterik kanardaki infarkte alanlardan birisinde perforasyon oluşur. Perforasyon, çapın intraluminal basınca etkisinden dolayı genellikle uç kısım yerine obstrüksiyon noktasının hemen ilerisinde oluşur (40,41).

2.2.3. Klinik bulgular

Akut apandistin temel semptomu karın ağrısıdır. Klasik olarak ağrı başlangıçta aşağı epigastrium ve ya umbilikal bölgede yerleşik diffüz, orta şiddette ve sürekli. Bazen bu ağrının üzerine aralıklı kramplar da eklenebilir. Bir ila 12 saat arasında değişebilen bir süre içerisinde genellikle bu süre 4 ile 6 saattir, ağrı sağ alt kadrana lokalize olur. Her ne kadar klasik ağrı sıralaması bu şekilde ise de bu durumun değişmez değildir. Kimi hastalarda apendisit ağrısı sağ alt kadranda başlar ve hep orada kalır. Apendiksin anatomik yerinin farklılıklar göstermesi, ağrının somatik somatik fazının başlıca görüldüğü yerde varyasyonlara neden olur. Örneğin distal ucunda inflamasyonu olup sol alt kadrana uzanan bir apendisit vakasında ağrı bu bölgede ortaya çıkar; retroçekal bölgede buluna bir apendiks esas olarak kasık veya arka ağrısına yol açar; pelvik bir apendiks başlıca suprapubik ağrıya; retroileal bölgede buluna bir apendiks ise ureteri ve ve spermatik arteri irrite etmesi sonucunda testiküler ağrıya neden olur. Yanıltıcı ağrının bir diğer nedeni de malotrazyondur. Bu durumda ağrının visseral komponenti normal yerinde ortaya çıkarken somatik komponent rotasyon esnasında çekum nerede durmuşsa karının o bölgesinde ortaya çıkacaktır. İştahsızlık hemen tüm apendisit vakalarında görülmektedir. O denli sabit bir bulgudur ki eğer hastanın iştahı bozulmamışsa, akut apendisit tanısını tekrar gözden geçirmek gerekir (38-41)

Hastaların %75' inde kusma da görülür. Ancak bu bulgu ya aşikar değildir yada çok kısa sürer Hastaların büyük çoğunluğu bir veya iki kez kusarlar. Kusmaya hem nöral hem de ileus varlığı neden olur. Hastaların çoğunun anamnezinde karın ağrısının başlamasından önce dışkılama güçlüğü vardır ve defekasyon yaptıkları takdirde rahatlayacakmış gibi hissederler. Öte yandan, kimi hastalarda ki özellikle de çocuklarda ishalde görülebilmekte ve değişkenlik barsak fonksiyonları paterninin ayırıcı tanıdaki değerini çok aza indirmektir. Fizik muayene bulgularını esas olarak tayin eden inflamasyona uğramış apendiksin anatomik pozisyonu ve aynı zamanda da hastanın ilk muayenesi esnasında organın perforasyon olup olmadığıdır (38,41).

Komplikasyon yapmamış apendisit vakalarında vital bulgular da önemli bir değişiklik tespit edilemez. Vücut sıcaklığının yükselmesi nadiren 1 C dereceden fazladır; nabız sayısı normal veya çok hafif yükselmiştir. Eğer bu bulgulardaki değişiklikler daha yüksekse ya bir komplikasyon oluşmuştur ya da başka bir tanı akla gelmelidir.

Akut apendisitli hastalar genellikle sırtüstü ve genellikle bacakları ki özellikle sağ bacakları karna çekilmiş olarak yatmayı tercih ederler.

Hastaların hareket etmeleri söylendiğinde çok yavaş ve dikkatli hareket ederler. İnflamasyonlu apendiksın çekumun önünde bulunması halinde klasik sağ alt kadrın fizik bulguları ortaya çıkacaktır. Hassasiyet sıklıkla Mc Burney noktasına yada yakınında en fazladır (8). Direkt ribaund hasassiyeti genellikle mevcuttur. Buna ek olarak yansıyan veya indirekt ribaund hasiyete de sıklıkla rastlanır. Hassasiyetin en sık hissedildiği yer sağ alt kadrındır ve buda lokal periton irritasyonunu ifade eder (38-41).

2.2.4. Laboratuvar bulguları

Apandisit tanısında ağırlıklı olarak klinik tanı konur. Ancak testle ve inlfamasyon belirteçleri tanıyı desteklemede kullanılır. Hastaneye başvuran hastaların çoğu karın ağrısıyla gelir. Apandisit tanısını desteklemek için tam kan sayımı, üre, elektrolit analizi, idrar analizi ve mikroskobisi yapılmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda bu analizin yapılması idrar mikroskobisinde lökosit görüleceğinden, tanı koymada bizi yanıltacağından yapılması doğru değildir. Bunun yanında apandisit tanısıyla gözlem altına alınan hastaların %48 'inde idrar analizi normal görülmüştür (39).

Komplikasyonsuz akut apandisitte lokosit genellikle 10.000-18.000 arasındadır. Lokosit sayısı normalde olabilir (%10). Lokosit sayısı normal olsa bile genellikle PNL artışı saptanır. Yaşlılarda sıklıkla lokosit normaldir. İdrar analizi ayırıcı tanıda yararlıdır. İnflame apendiksın üreter veya masaneyi irrite etmesiyle idrarda birkaç lökosit veya eritrosit olabilirse de bakteriüri akut apandisitte genelde rastlanan bir bulgu değildir ve üriner enfeksiyonu düşündürmelidir. Aksiller ve rektal ateş farkı 0.5 C den fazla olması anlamlıdır. C-reaktif protein (CRP)akut faz reaktanı olup bakteriyel enfeksiyona cevap olarak karaciğerde sentez edilir. Serum seviyeleri akut doku enfeksiyonuna bağlı olarak 6-12 saat içinde yükselir. Erişkin hastalarda yapılan değişik çalışmalarda 24 saatten uzun süre semptomları olanlarda eğer normal CRP seviyeleri varsa (-) belirleyicilik oranı %100 olarak bulunmuştur.

Diğer 2 çalışmada; lokosit sayısı 10.500 ün altında, nötrofil %75' in altında ve normal CRP seviyesi varsa %100 lük bir (-) belirleyicilik oranı saptanmıştır (39,40). Klinik olarak gözlenen hastalarda başka tetkiklerin yapılması da düşünölmelidir. Normalde inflamatuvar belirteçleri CRP, Lökosit ve nötrofil yüksek değildir. Akut apandisit tanısı konulan hastalarda bu belirteçlerin değıştiği izlenmiş, Granülosit polmorfonökleor oranının sayısı, beyaz kan hücresi sayısı(WBC) ve CRP düzeyleri oldukça yükselmişti. Bunun sonucunda WBC, CRP belirteçleri ikilisinin yüksekliğı akut karın tanısının desteklediğı kanısına varmışlardır.

Ancak bazı popülasyonlarda bunların yüksek olacağı da göz ardı edilmemelidir (39-41). Eğer lökositler bu sayıdan fazla ise apse ile birlikte ya da birlikte olmayan perfore apandisit akla gelmelidir. İdrar yolları kökenli bir enfeksiyonu ekarte etmek için Tam İdrar Tetkiki yapmakta yarar vardır.

Üreter veya mesanenin inflame bir apendiksten irite olması halinde çok lökosit veya eritrosit hücrelerine rastlamak mümkünse de kateter ile alınmış bir idrar örneğinde bakteriuri görülmesi akut apandisitli bir vakada genelde olası değildir. Son çalışmalarda CRP yüksekliği ile birlikte İnterlökin-6 serum düzeyleri yüksekliği tanıda yardımcı tetkikler olarak gösterilmiştir. Bunun yanında plazma D-Laktat düzeyleri hastalık tanısı hakkında bilgi vermemiştir. Apandist olan 51 hastanın plazma Laktoferrin ve kalprotektin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (39-41).

Akut karın ağrısı tanısını ayırmak için idrar da ve ya serumda beta HCG tetikine bakılmalı gebelikle karıştırılmamalıdır. Aynı zamanda lipaz, karaciğer fonksiyon testleriyle hastalığı teşhis etme ve ayırmada kullanılabilir. Akut apandist ve perfore apandistin tanısında Hyper bilirubin (bilirubin yüksekliği) düzeyinin yüksekliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Rutin olarak bu belirteçlerin anlamlı olması için daha çok doğrulama çalışmaları gerektirir (39).

2.2.5. Radyolojik bulgular

Düz karın grafileri her ne kadar akut karınlı bir hastanın genel değerlendirilmesinin bir parçası olarak sıklıkla yapılsa da, akut apandisit tanısında nadiren yardımcı olurlar. Ancak düz karın grafilerinin diğer patolojilerinin ekarte edilmesinde oldukça büyük önemi vardır. Akut apandisitli bir hasta da sıklıkla normal bir gaz dağılım paterni izlenir ama spesifik olmayan bir bulgudur.

Düz grafilerde apendiks gölgesi üzerinde fekalitlerin izlenmesi çok nadir olsa da eger mevcutsa tanıyı büyük oranda düşündürür. Bazen bir sağ alt lob pnomonisinde yansıyan ağrının ayırıcı tanısı için akciğer grafisi gerekebilir. İlave edilebilecek radyolojik tetkikler arasında baryumlu enema ve radyoaktif işaretli lökosit taraması sayılabilir. Eğer apendiks baryumla dolarsa, apandisit tanısından uzaklaşır. Diğer yandan eğer apandisit dolmazsa, karar verilemeyebilir. Radyonüklid taramaların kullanımı hakkında yeterli tecrübeler günümüzde henüz ulaşılamamıştır (40-43).

2.2.6. Tanı ve ayırıcı tanı

Semptomların ortaya çıkışlarındaki sıralama, ayırıcı tanıda büyük önem taşır. Akut apandisitli hastaların %95'inde ilk semptom iştahsızlıktır. Bunu ardından da eğer görülecekse kusma takip edecektir. Akut karın ayırıcı tanısında çok önemli yer tutar. Çünkü klinik bulgular herhangi bir hastalık için değil, fizyolojik fonksiyon ya da fonksiyonların bozukluğu için spesifiktir. Bu nedenle esas olarak tamamen birbirine benzeyen klinik tablolar, periton kavitesi içerisinde veya yakınında ortaya çıkan patolojilerin yarattığı benzer fonksiyon değişikliklerine yol açarak akut apandisiti andırabilirler (39,40,44).

2.2.7. Tedavisi

Tanı ve yöntemler gelişmesine rağmen erken cerrahi girişiminin önemi azalmamıştır. Olası akut apandisit tanısıyla cerrahi karar verildiğinde hasta ameliyata hazırlanmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanmalı, elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir (39,40,44,45).

2.3. DNA Sekans Analizi



Resim 1: ABI PRISM 310 Genetic Analyzer

DNA dizi analizleri ya da sekanslama DNA birincil yapılarının tayininde ve nükleotid baz diziliminin belirlenmesinde kullanılan yöntemdir. Analiz bir nükleik asit dizisinin diğerine hibridizasyonuna dayanır. Bu hibridizasyon sırasında radyoaktif ya da radyoaktif olmayan maddelerle işaretleme yapılır. Sıklıkla gen mutasyonları (delesyon, insersiyon vb.) tespiti ya da rekombinant DNA oluşum yapılarının tayininde kullanılır.

Nükleotit dizilerinin belirlenmesinde iki temel teknik kullanılmaktadır (45-54).

- Sanger dideoksi yöntemi
- Maxam-Gillbert kimyasal degradesyon yöntemi

Her iki teknik de üç temel basamaktan oluşmaktadır.

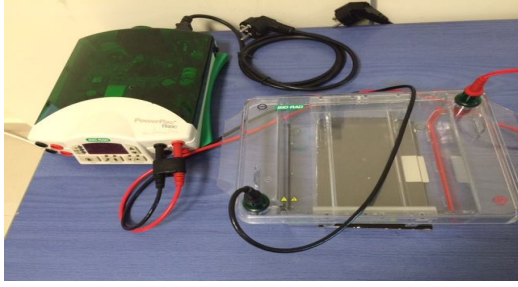
1. DNA'nın hazırlanması
2. Reaksiyonlar
3. Yüksek voltajlı jel elektroforezi

Her iki analiz sırasında da tek iplikli DNA parçaları hazırlanır. DNA dizi analiz yöntemi sırasındaki temel fark DNA Jel elektroforezi yüksek fragmentlerinin üretilme biçiminden kaynaklanır. Çözünürlükteki DNA moleküllerini ayırdığı için her iki metotta da kullanılır.

Sanger Dizi Analiz Yöntemi, Dideoksi ya da zincir sonlanması reaksiyonları olarak da bilinir. Tehlikeli kimyasallardan uzak ve daha hızlı bir yöntem olduğundan Maxam-Gilbert yöntemine göre daha çok tercih edilir. Bu yöntem enzimatik DNA sentezine dayanır ve günümüzün en yaygın kullanılan DNA dizi analizi tekniğidir. Bu yöntemde dizisi saptanacak olan DNA ipliği yeni sentezlenecek iplik için kalıp olarak kullanılır (47,48). Temeli DNA polimerazın dNTP^o lerin (deoksiribonükleozittrifosfat) yanı sıra deoksiribozun3^o OH grubu taşımayan ddNTP^o leri de (dideoksiribonükleozittrifosfat) sustrat olarak kullanabilmesine dayanır; bunlarda ribozun üçüncü C atomu deoksihalde bulunduğundan fosfo-diester bağ oluşumu engellenir. Böylece yapıya yeni nükleotid katılmadığından zincir uzaması sonlanır, bu durum Sanger yönteminin kilit noktasıdır (47,48).

PCR ile çoğaltılan gen bölgesine ait ürün pürifiye edildikten sonra floresan işaretli dideoksinükleotidlerin kullanıldığı döngüsel sekanslama reaksiyonuna tabii tutulur (55). Pürifikasyon sonrasında örnekler sekans cihazına yüklenir ve cihaz otomatik olarak örnekleri kapillere çeker, yürütür, lazer ışığı altında optik sensör tarafından okur ve okuduğu ham bilgileri bilgisayar programına aktarır (56-59).

2.3.1. Elektroforez



Resim 2: PowerPac Elektroforez cihazı

Elektroforetik analiz elektriksel bir alanda, ortamda çözülmüş moleküllerin elektrik yüklerine göre göç etmeleri prensibine dayanır. Bu göç hızı molekülün büyüklüğüne, yapısına, ortamın yoğunluğuna, iyonik kuvvete ve uygulanan akıma bağlı olarak değişmektedir.. DNA molekülleri fosfat grubu taşıdıkları için eksi yüklüdür ve anoda doğru hareket eder. Bu hareket DNA'nın yapısına ve uzunluğuna bağlıdır. Jel boyunca kısa DNA fragmentleri daha hızlı yol alırken uzunluk arttıkça DNA'nın hızı azalır. Elde edilen farklı uzunluklardaki fragmentlerin birbirlerinden ayrılması ve tanımlanmasında DNA'ya uygulanan elektriksel alanın etkisi ile DNA parçacıkları en kısıtı en önde olmak üzere yol alırlar ve Jel üzerinde bantlar halinde görünürler (52,58,60-62).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmayı yapmak için KSÜ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU'NDAN yazılı onay alındı (Tarih: 25.08.2014 Oturum no: 2014/11 Karar no:01)

3.1. Çalışmaya Alınan Bireyler

Apendektomi operasyonu geçirmiş olan 51 kişi rastgele seçildi. Her bireyden çalışmaya gönüllü olarak katıldığına dair yazılı onay alındı. Her bireyin yaşı, cinsiyeti, boy ve kilosu aile öyküsü kaydedildi. Apendektomi materyalinin patolojik olarak değerlendirme sonucuna göre iki gurup oluşturuldu. Birinci gurup "Apendisit" (31 kişi), ikinci gurup "Lenfoid hiperplazi" (20 Kişi) olarak tanımlandı. Her bireyden EDTA'lı tüpe 3 ml tam kan örneği alındı ve DNA Sekans Analizi ile FMF Mutasyonu aranması için çalışma zamanına kadar +4 °C'de saklandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Packgae for Social Science (SPSS) for Windows 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Ölçümle belirlenen değişkenler ortalama±Standart sapma, sayımla belirlenen değişkenler "n" ve "%" olarak verildi. FMF mutasyon sıklığı % olarak verildi.

3.3. DNA Sekans Analizi

DNA Sekans Analizi, Tam kan tüpüne alınmış kan örneklerinin ekstraksiyonu yapılarak, PCR işlemine tabii tutuldu. Exosab pürifikasyonu, Cycle sekans (Big Dye 3.1) ve Sephadex pürifikasyon işleminin ardından "ABI PRISM 310 Genetic Analyzer" cihazı ve ticari kit kullanılarak çalışıldı. DNA örneğinde Exon 2 ve Exon 10 taranarak bilinen tüm mutasyonlar araştırıldı.

3.3.1. DNA ekstraksiyonu



Resim 3: Dry Block Termostatlı ısıtıcı

Mikrosantrifüj tüpüne 200 mikrolitre kan örneği eklendi ve üzerine 20 mikrolitre Proteinaz K eklenilip bunun da üzerine 20 mikrolitre Rnase A eklendikten sonra vortexlendi. 2' dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra 200 mikrolitre Purelink Genomic Lysis/Binding buffer eklenilip tekrar vortexlenerek 55 C derecede 10 dakika inkübe edildi. 10 dakika bekledikten sonra 640 mikrolitre Purelink Spin columnlara lizatından eklendi. Oda sıcaklığında 10.000g'de 1 dakika santrifüj edildi. Tüpün üstünde kalan sıvıyı bir toplama tüpüne aktarıp 500 mikrolitre Wash 2 ekleyerek oda sıcaklığında maksimum devirede 3 dakika santrifüj yapıldı. Spin kolonu 1,5 ml lik ependorf tüpüne alınarak 50 mikrolitre elution buffer aklayıp 1 dakika santrifüj yapıldı. Böylece DNA elde edildi ve -20 C derecede saklandı.

3.3.2. DNA PCR amplifikasyonu

Bir örnek için iki tüp hazırlandı. Birisine sadece exon 2, diğerine exon 10 için mix hazırlandı.



Resim 4: Thermal Cycler

Tablo 1: DNA karışımı hazırlanması

BİLEŞEN	ÖRNEK BAŞINA HACİM	BİLEŞEN	ÖRNEK BAŞINA HACİM
GML PCR Mix	7,5 µl	GML PCR Mix	7,5 µl
GML Taq. PoL	0,2 µl	GML Taq. PoL	0,2 µl
FMF Exon 2 Primer Mix	1,0 µl	FMF Exon 2 Primer Mix	1,0 µl
G/C Enhancer	3,0 µl	G/C Enhancer	3,0 µl
Distiled water	2,0 µl	Distiled water	2,0 µl
GENOMİC DNA 20-60 ng/dl	1,5 µl	GENOMİC DNA 20-60 ng/dl	1,5 µl
TOPLAM	15 µl	TOPLAM	15 µl

PCR Amplifikasyonu için Karışım PCR tüplerine 13,7 µl (ortalama 13,5) olacak şekilde dağıtıldı. Üzerine 1,5 µl Örnek DNA'sı eklendi. Tüplerin içinde hava kabarcığı olmamasına dikkat edilerek, PCR protokolünde yürütüldü.

Tablo 2: DNA PCR Protokolü

Aşama	Tanımlama	Sıcaklık	Zaman
1	Polymeraze Activation	95 C	10 dk
2	Amplification (35 cycles)	95 C	40 sn
		62 C	1 dk
		72 C	50 sn
3	Final Extension	72 C	7 dk
4	Saklama	4 C	süresiz

PCR yapıldı ve sonrasında %2 lik agaroz jelde yürütme yapılarak PCR bantlarına bakıldı. PCR bandı görülen örnekler exosap aşamasına alındı. PCR bantları çok zayıf veya hiç olmayan örnekler yeniden PCR'a alındı.

3.3.2.1. Exosab pürifikasyonun yapılması

Her örnek için 2 µl exosap, 5 µl PCR ürünü hazırlanır ve şu protoklude yürütüldü.

Tablo 3 PCR bandı görülen örneklerin Exocap Aşamaları

Aşama	Tanımlama	Sıcaklık	Zaman
1	Enzim Aktivitesi	37 °C	30 dk.
2	Enzim Aktivitesi	80 °C	15 dk.
3	Saklama	4 °C	Süresiz

3.3.2.2. Cycle sequencing yapılması (Big Dye 3.1)

Exosaplanmış PCR ürünleri Cycle sekans aşaması yapıldı. Her bir örnek için şu şekilde karışım hazırlandı. Ependrof tüpüne, BigDye Terminator Mix 3.1 bileşeninden 2.0 mikrolitre, 5x Sequence Buffer bileşeninden 2.0 mikrolitre, Sequence F Primer bileşeninden 2.0 mikrolitre, Distilled Water dan ise 2.0 mikrolitre alınıp total hacim 8.0 mikrolitreye tamamlanarak 5 dk. Vortexlendi

Tablo 4.Cycle Sekans için Karışım Hazırlanması

BİLEŞEN	ÖRNEK BAŞINA HACİM
BigDye Terminator Mix 3.1	2.0
5x Sequence Buffer	2.0
Sequence F Primer	2.0
Distilled Water	2.0
Total	8.0

Hazırlanan karışımı her PCR tüpüne 8 µl olarak üzerine exosaplanmış PCR ürününden 2 µl eklendi.

3.3.2.3. Sephadex pürfikasyon yapılması

1 gr Sephadex üzerine 14 ml steril su eklendi. Her bir kolona 700 µl sulandırılmış sephadex karışımı eklendi Sephadex kolonlara dağıtılarak 2 dk. 5200 rpm de santrifüj edildi. Kolonun alt kısmında süzülen su döküldü ve oluşturulan kolon üzerine sekans ürünü eklendi. 2 dk. 4600 rpm de santrifüj yapıldı. Altta süzülen kısım 96 kuyucuklu paletlere yüklendi ve palet yükleme aparatına alınarak cihaza yüklendi.

4. BULGULAR

Bu çalışma için, apendektomi operasyonu geçirmiş olan kişiler arasından rasgele seçilmiş, 51 kişi çalışma grubu olarak belirlendi. Çalışma grubuna ait demografik özellikler tablo 5’de verilmiştir. Ölçümle belirlenen değişkenler ortalama±Standart sapma, sayımla belirlenen değişkenler “n” ve “%” olarak verilmiştir.

Yaş ortalaması 33,5 yıl, 31’i erkek (yaş ort:34,6), 20’si kadın (yaş ort:31,8) idi. VKİ ort:25,9 idi. Bireylerin 7’sinde operasyon sonrasında karın ağrısı gibi non-spesifik şikayetler tarif edilirken, 44’ünde hiçbir şikayet olmadığı kaydedildi. Ayrıca çalışma grubu, apendektomi materyalinin incelenmesi sonucunda alınan patoloji raporuna göre iki gruba ayrıldı. “Akut Apendisit ve Periapandisit” olarak rapor edilenler 1. Grup, “Reaktif Lenfoid hiperplazi” olarak rapor edilenler, 2. Grup olarak belirlendi.

Çalışma grubunda exon2 ve exon10 gen bölgelerinde DNA Sekans Analizi ile tesbit edilen FMF gen mutasyonları tablo 6’da verilmiştir. Hastaların 28’inde (% 54,9) mutasyon bulunurken 23’ünde (% 45,1) mutasyon bulunmadı. Mutasyon bulunan 28 kişinin; 26’sında mutasyonlar Exon2 bölgesinde (% 92,8), 3’ünde Exon10 bölgesinde (% 10,7), 1’inde ise hem Exon2, hem de Exon10 bölgesinde idi. Exon 2’de saptanan mutasyonların 2’si Homozigot, 24’ü Heterozigot iken Exon 10 da saptanan mutasyonların her üçü de heterozigot idi.

Exon2’de saptanan mutasyon tipine göre hasta dağılımı incelendiğinde 6 hastada (% 23.1) E148Q mutasyonu mevcut iken, 19 hastada (% 73.1) R202Q mutasyonu mevcut idi. Bir hastada ise hem E148Q hem de R202Q mutasyonu mevcut idi (% 3.8).

Exon10’da bulunan mutasyonlar ise bir hastada; M680I ve V726A, diğer bir hastada M694I, diğer hastada ise M694V mutasyonları idi.

Tablo 5: Çalışma grubunun ve alt grupların genel demografik özellikleri ve FMF mutasyonu sıklığı

parametreler	Genel	1. Grup	2. Grup
cinsiyet (E/K), n/n	31/20	26/16	5/4
yaş, yıl	33,5	33,02	35,7
boy, cm	169	170	168
kilo, kg	74,3	74,4	73,9
VKİ, kg/m ²	25,9	25,86	26,09
operasyon zamanı, yıl	0,86	0,88	0,77
operasyon Sonrası Şikayeti olan, n	7	4	3
FMF mutasyonu sıklığı, % (n)	54,9 (28)	52,1 (24)	80 (4)
R202Q mutasyonu sıklığı (mutasyon olanlar içinde), %	67,8 (19)	62,5	100
E148Q mutasyonu sıklığı (mutasyon olanlar içinde),%	21,4 (6)	29,1	0
Diğer mutasyonların sıklığı (mutasyon olanlar içinde), %	10,7 (3)	8,3	25

Kısaltmalar: E, Erkek; FMF, Ailevi Akdeniz Ateşi; K, Kadın; VKİ, Vücut kitle İndeksi

Tablo 6: Çalışmaya Alınan Bireylerde Exon2 ve Exon10'da Saptanan Mutasyonlar

Hasta	Grup	Ekson 2		Ekson 10		Klinik bulgu
1	2	R202Q	Heterozigot			Karın ağrısı
2	1	E148Q	Heterozigot			yok
3	2	R202Q	Heterozigot			yok
4	1	R202Q	Heterozigot			yok
5	2	Mutasyon bulunmadı				yok
6	1	R202Q	Heterozigot			Karın ağrısı
7	1	Mutasyon bulunmadı				yok
8	1	E148Q	Homozigot			yok
9	1	Mutasyon bulunmadı				yok
10	1	R202Q	Heterozigot			yok
11	1	E148Q, R202Q	Heterozigot			yok
12	2	R202Q	Heterozigot			yok
13	1	E148Q	Heterozigot			yok
14	1	Mutasyon bulunmadı				yok
15	1	Mutasyon bulunmadı				yok
16	1	E148Q	Heterozigot			yok
17	1	R202Q	Heterozigot			yok
18	1	Mutasyon bulunmadı				yok
19	1	Mutasyon bulunmadı				yok
20	1	Mutasyon bulunmadı				yok
21	1	Mutasyon bulunmadı				yok
22	1	Mutasyon bulunmadı				yok
23	1			M680I, V726A	Heterozigot	Karın ağrısı
24	1	R202Q	Heterozigot			yok
25	2	R202Q	Heterozigot			yok
26	2	Mutasyon bulunmadı				yok
27	1	Mutasyon bulunmadı				yok
28	1	Mutasyon bulunmadı				yok
29	1	Mutasyon bulunmadı				yok
30	1	E148Q	Heterozigot			yok
31	1	R202Q	Heterozigot			yok
32	2	R202Q	Heterozigot	M694I	Heterozigot	yok
33	1	Mutasyon bulunmadı				yok
34	1			M694V	Heterozigot	yok
35	1	R202Q	Heterozigot			yok
36	1	R202Q	Heterozigot			yok
37	1	R202Q	Heterozigot			yok
38	1	Mutasyon bulunmadı				yok
39	1	Mutasyon bulunmadı				Karın ağrısı
40	2	Mutasyon bulunmadı				yok
41	1	R202Q	Homozigot			yok
42	1	R202Q	Heterozigot			yok
43	1	R202Q	Heterozigot			yok
44	1	E148Q	Heterozigot			yok
45	1	Mutasyon bulunmadı				yok
46	1	Mutasyon bulunmadı				yok
47	1	R202Q	Heterozigot			yok
48	1	R202Q	Heterozigot			yok
49	1	Mutasyon bulunmadı				yok
50	2	Mutasyon bulunmadı				yok
51	1	Mutasyon bulunmadı				yok

5. TARTIŞMA

Akut Apandisit her yaşta görülebilen ve sıklıkla “Akut batın” ve “Apendektomi” ile sonuçlanabilen klinik bir durumdur. Ancak tanısı konulmamış FMF hastalarında görülen; karın ağrısı, ateş, lökositoz gibi nonspesifik şikayet ve bulgularla seyreden ataklar da zaman zaman “Akut apandisit” olarak değerlendirilebilmekte ve “Apendektomi” ile sonuçlanabilmektedir (63-67). Bu çalışmaya alınan 51 kişiden 28’inde (%54,9) FMF mutasyonu saptanmıştır. Ancak bunların önemli bir kısmı (yaklaşık % 64,3) heterozigot R202Q mutasyonudur. Bu mutasyon, gen poliformizmi olarak değerlendirilmekte ve klinik bulgu vermemektedir. R202Q ve E148Q mutasyonu aynı anda olduğu zaman klinik olarak anlamlı olabilmektedir. Çalışma grubumuzda bu şekilde 1 kişiye raslanmıştır. Ancak bu mutasyon heterozigottur ve Apendektomi sonrası patoloji raporu “Akut Apandisit” olarak rapor edilmiştir. Hem FMF, hem de Akut Apandisit bir arada olabilir, ayrıca klinik bulguların derinleştirilmesi, aile öyküsünün ve ailede mutasyon varlığının araştırılması gerekir.

Günümüzde DNA Sekans Analizi ile birçok genetik hastalığa ait mutasyonlar saptanabilmektedir. FMF de bu hastalıklardan birisidir. Her geçen gün bulunan mutasyonların sayısı artmaktadır. Günümüzde bu sayı 300’ü aşmıştır (5). Gelişen tanı yöntemleriyle beraber FMF tanısı da klinik tanıdan laboratuvara dayalı kanıt spekturumunda ilerlemektedir.

FMF hastalarında tekrarlayıcı artrit, ateş, karın ve göğüs ağrıları, ailede FMF tanı kriterlerinin varlığı ile beraber “Amiloidoz” ve böbrek hastalığı öyküsü tanıda FMF düşünülmesine yol açmaktadır. Buradan yola çıkılarak Apendektomi geçirmiş kişilerde FMF sıklığının araştırılması düşünülmüş ve bu konuda daha önce de benzer çalışmalar yapılmıştır (9,10, 63-67).

FMF Sefardik Yahudileri, Türkler, Kürtler, Ermeniler, Araplar gibi topluluklarda daha sık görülmektedir (5-15,68-70). Bu çalışmada etnik yapı dikkate alınmamıştır, ancak bölgemizde daha çok Türk, Kürt, Çerkez ve Arap kökenli bireyler bulunmaktadır ve akraba evliliği oldukça sıktır (68). MEFV mutasyonu saptanan hastaların yakın akrabalarında mutasyon görülme oranı genel toplumdan 10 kat fazladır (71). Özellikle otoimmün nedenlerle gelişen vaskülitler ve bağ dokusu hastalıklarının FMF ile birlikte görülme sıklığının artmış olduğu bilinmektedir.

Henoch Schonlein Purpurası'nda MEFV mutasyon sıklığı %61.7; kontrol gurubunda ise %36.7 olarak saptanmıştır (72). SLE hastalarında MEFV gen mutasyonu %12.2; Juvenil artritte %66.7 olarak bildirilmiştir (73,74).

Bizim çalışmamızda, Apendektomi sonrası patoloji raporu "Lenfoid hiperplazi" olarak rapor edilenlerin %80'inde sadece heterozigot R202Q mutasyonu saptanırken 1 tanesinde ek olarak M694I mutasyonu da saptanmıştır.

Literatürde Exon10 üzerinde mutasyon oldukça fazla bildirilmesine rağmen bizim çalışma grubumuzda sadece 3 kişide Exon10 üzerinde mutasyon bulunmuştur. Bunlar; Apandisit olarak rapor edilenlerin ise bir tanesinde sadece heterozigot M694V mutasyonu ve bir diğerinde ise M680I ve V726A mutasyonlarıdır. Bu araştırmada sadece exon2 ve 10 taranmıştır. Taranmayan exonlarda mevcut olabilecek ek mutasyonlar Akut Apandisit kliniğini taklit etmiş olabilir. Eğer böyle ise bu kişiler gerçekte FMF hastasıdır ve hatalı olarak apendektomi operasyonu geçirmişlerdir.

Akut Romatizmal Ateş olan 103 kişi de yapılan bir çalışmada %25.2 oranında FMF gen mutasyonu saptanırken kontrol gurubunda bu oran %23.3 olarak bildirilmiştir (75). Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol guruplarında farklı oranların bulunması bölgesel ve etnik farklılıklardan kaynaklanabilir.

Farklı çalışmalarda, farklı hasta guruplarında MEFV mutasyonu sıklığının değişkenliği farklı ekzon bölgelerinin taranmasından kaynaklanabileceği gibi DNA Sekans Analizi yerine "strip assay" metodunun kullanılmasından da kaynaklanabilir. Strip Assay metodunda en sık görülen sınırlı sayıda mutasyon taranmakta iken, DNA Sekans Analizinde var olan tüm mutasyonlar hatta yeni mutasyonlar da saptanabilmektedir. Böylece MEFV mutasyonu görülme sıklığı daha yüksek ve daha doğru olarak saptanabilmektedir. FMF hastalığı otozomal resesif geçiş gösterir ve iki genin homozigot varlığını gerektirir. Saptanmış olan bir mutasyon hastalığın göstergesi olmayabilir. Ancak gösterilemeyen mutasyonların varlığı ve mutasyonlara göre hastalığın kliniği, değişkenlik gösterdiği için MEFV gen mutasyonlarının saptanması önemli hale gelmektedir.

Bir çalışmada MEFV gen mutasyonu taşıyıp da FMF klinik tablosu göstermeyen kişiler "Atipik FMF" olarak tanımlanmıştır. Başka bir çalışmada bu gurup hastalar hafif FMF, tam olmayan FMF veya FMF-Like olarak isimlendirilmiştir (76).

Gaziantep'te yapılan bir çalışmada 3341 FMF şüphesi olan kişiler taranmış %62.3'ünde mutasyon saptanmıştır (77). Bununla beraber, hastalıkla ilişkili olduğu gösterilen mutasyonların sayısı oldukça fazladır ve yaygın olarak kullanılan laboratuvar yöntemleri ile bunların tamamını taramak mümkün olmamaktadır. Bugün için bilinen mutasyonlar klinik olarak ailevi Akdeniz ateşi tanısı konan hastaların ancak %60-80'inde pozitif bulunmaktadır. Öte yandan ülkemizde taşıyıcılık oranı da oldukça fazladır (yaklaşık %10-20) ve herhangi bir şikayeti olmayan insanlarda hastalıkla ilişkili bir mutasyon bulma olasılığı da yüksektir. Ayrıca klinik bulgularla ailevi Akdeniz ateşi hastalığı tanısı konan hastaların yaklaşık %5-15'inde MEFV geninde hiç mutasyon bulunamayabilir. Yorumlama güçlükleri nedeniyle, belirli merkezler dışında genetik yöntemlerin "tanı amaçlı" olarak kullanılması önerilmemektedir.

Samlı ve arkadaşlarının(63) akut karın tanısıyla opere edilen hastalarda FMF geni mutasyonu araştırdıkları çalışmalarında FMF gen mutasyonu sıklığının akut karın olan bu hastalarda akut karın olmayan hastalardan daha sık olduğunu tesbit etmişlerdir. Ayrıca FMF hastalarında mutasyon tarama artmasının bu hastalarda gereksiz cerrahi girişimleri anlamlı olarak azaltacağını bildirmişlerdir.

Kısacık ve arkadaşları(64), negatif apendektomi hastalarında FMF sıklığını araştırdıkları çalışmalarında FMF tanısını bir romatoloğun değerlendirmesiyle koymuşlar. DNA sekans analizi ve ya strip assay yöntemlerinden birine başvurmamışlardır. Sonuç olarak negatif apendektomi oranı %10.1 bununda %7.7 sini FMF li olarak bulmuşlardır.

Lidar ve ark.(71) 182 FMF hastasında retrospektif olarak yaptıkları çalışmada apendektomi sıklığının FMF hastalarında genel popülasyondakine göre oldukça yüksek olduğunu bulmuştur.(%40 ve %12-%25) inflamasyon olmayan apendektomi oranı olan inflamasyon olana göre oldukça yüksek bulmuştur. (%80 ve %20). Ayrıca M694V mutasyonunun FMF'de apendektomi için risk faktörü olarak tanımlamışlardır.

Kasifoğlu ve ark.(66) FMF hastalarına uygulanmış abdominal cerrahilerin sonuçlarının ve sıklıklarını araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında; FMF hastalarında ve sağlıklı kontrollerde abdominal operasyonların sıklığını hesaplamışlardır.

Sonuç olarak; FMF'li grupta abdominal cerrahi sıklığı %29.1 ve bu cerrahi işlemlerin en sık olanının apendektomi olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı kişilerde ise abdominal operasyon sıklığı %8.7 olduğu bununda %4.9' nin apendektomi olduğu bildirilmiştir.

FMF hastalarında yapılmış olan gereksiz cerrahi girişimlerin FMF’de görülen tekrarlayan peritonit atakları olduğu anlaşılmaktadır (66).

Literatür taramasında “Apendisit ve FMF” konusunda DNA sekans analizi yöntemiyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda DNA sekans analiz metodu kullanılmıştır. Klinik tablonun hafif veya şiddetli olduğu farklı mutasyonlar varlığı konunun daha detaylı ve kesin tanı yöntemleri kullanılarak araştırılmasını değerli kılmaktadır. DNA Sekans Analizi bu noktada altın standart olarak karşımıza çıkmaktadır.

FMF ve Akut Apendistin ayırıcı tanısının yapılması hem FMF hastalarının doğru tedavi edilmesini sağlayabilir hem de gereksiz Apendektomi yapılmasını önleyebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmaya alınan 51 kişiden 28'inde (%54,9) FMF mutasyonu saptanmıştır. Ancak bunların önemli bir kısmı (yaklaşık % 64,3) heterozigot R202Q mutasyonudur.
2. Exon2'de saptanan mutasyon tipine göre hasta dağılımı incelendiğinde 6 hastada, (% 23.1) E148Q mutasyonu mevcut iken, 19 hastada (% 73.1) R202Q mutasyonu mevcut idi. Bir hastada ise hem E148Q hem de R202Q mutasyonu mevcut idi (% 3.8).
3. Exon10'da bulunan mutasyonlar ise bir hastada; M680I ve V726A, diğer bir hastada M694I, diğer hastada ise M694V mutasyonları idi.
4. Farklı çalışmalarda, farklı hasta gruplarında MEFV mutasyonu sıklığının değişkenliği farklı ekzon bölgelerinin taranmasından kaynaklanabileceği gibi DNA Sekans Analizi yerine “strip assay” metodunun kullanılmasından da kaynaklanabilir.
5. Klinik tablonun hafif veya şiddetli olduğu farklı mutasyonlar varlığı konunun daha detaylı ve kesin tanı yöntemleri kullanılarak araştırılmasını değerli kılmaktadır. DNA Sekans Analizi bu noktada altın standart olarak karşımıza çıkmaktadır.
6. FMF ve Akut Apendistin ayırıcı tanısının yapılması hem FMF hastalarının doğru tedavi edilmesini sağlayacak hem de gereksiz Apendektomi yapılmasını önleyecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972;287(25):1302.
2. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE Jr, Prosen L, Dean M, ve ark. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med.* 1992 Jun 4;326(23):1509-13.
3. Aksentijevich I, Gruberg L, Pras E, Balow JE Jr, Kovo M, Gazit E, ve ark. Evidence for linkage of the gene causing familial Mediterranean fever to chromosome 17q in non-Ashkenazi Jewish families: second locus or type I error? *Hum Genet.* 1993;91(6):527-34.
4. Notarnicola C, Didelot MN, Kone- Paut I, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Reduced MEFV messenger RNA expression in patients with Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum,* 2002;46(10): 2785-93
5. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/search.php> 13.08.2015, saat: 12:00
6. Chen X, Fischel-Ghodsian N, Cercek A, Hamon M, Ogur G, Lotan R, ve ark. Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mutat.* 1998;11(6):456-60.
7. Mimouni A, Megal N, Stoffman N, Familial Mediterranean Fever: Effect of Genotype and Ethnity on Inflammatory Attacks and Amyloidosis. *Pediatrics,* 2000:105 (5) p.70.
8. Bernot A, da Silva C, et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever. *Hum Mol Genet* 1998;7(8): 1317-25
9. Balcı B, Tinaztepe K, MEFV gene mutations in familial mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a restospective clinicopatologycal and moleculer study. *Nephrhol Dial Transplant* 2002;17(11): 1921-3
10. El-Shanti, HI. Familial Mediternean Fever and renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2003;14: 378-85
11. Ben-Chetrit, E., Levy, M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet,* 1998;351: 659-664
12. Tunca M, Akar S, Önen F, Turkish FMF study group. Familial Mediterranean Fever in Turkey: result of nation wide multi center study: *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
13. Yalçinkaya F, Tekin M, Tumer N, Ozkaya N. Protracted arthritis of Familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Br J Rheumatol* 1997;36:1228-30
14. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed.* 2004;75(2):92-9.
15. <http://www.biyotip.com/images/File/FMF.pdf> 12.08.2015, saat: 19:20

16. Zemer D, Revach M, Pras M. et al.. A controlled of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N. Engl J Med.* 1974;291; 932-4
17. Onen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int.* 2006;26:489–96.
18. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB. A new set of criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(4):395-8
19. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, ve ark. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-85.
20. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean Fever-a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:199–213.
21. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:473–83. Review
22. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(3):301-5.
23. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999 Apr 2;97(1):133-44.
24. Dode C, Andre M, Bienvenu T, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2181-8.
25. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet.* 1999 ;22(2):178-81.
26. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl.*1987;66:57-68.
27. Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen S. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int.* 2015 May 23. [Epub ahead of print]
28. Taskiran EZ, Cetinkaya A, Balci-Peynircioglu B, Akkaya YZ, Yilmaz E. The effect of colchicine on pyrin and pyrin interacting proteins. *J Cell Biochem.* 2012;113(11):3536-46.
29. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med.* 1992 Mar 1;116(5):426

30. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8):973-7.
31. Altiparmak MR, Pamuk ON, Ataman R, Serdengeçti K. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end-stage renal failure: a single-centre experience from Turkey. *Nephron Clin Pract.* 2004;98(4):c119-23.
32. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol.* 1997;36(9):1005-8.
33. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA. The efficacy of interferon-alpha in a patient with resistant familial Mediterranean fever complicated by polyarteritis nodosa. *Intern Med.* 2004;43(7):612-4.
34. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Jul;20(4 Suppl 26):S43-4.
35. Daysal S, Akcil G, Goker B, Haznedaroglu S, Ercan N, Ozturk MA. Infliximab therapy in a patient with familial Mediterranean fever and chronic hip arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb 15;53(1):146-7.
36. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine.* 2008;75(4):504-5.
37. *Clinical Anatomy by Regions Ninth Edition.* by Richard S. Snell MD PhD (Author). ISBN-13: 978-1451110326. ISBN-10: 1451110324.
38. Pieper R, Kager L, Tidefeldt U. Obstruction of appendix vermiformis causing acute appendicitis. One of the most common causes of this is an acute viral infection which causes lymphoid hyperplasia and therefore obstruction. An experimental study in the rabbit. *Acta Chir Scand* 1982;148 (1): 63–72.
39. ed. Dan L. Longo. *Harrison's principles of internal medicine.* (18th ed.). New York: McGraw-Hill. 2012; p. Chapter 300. ISBN 978-0-07174889-6.
40. *Schwartz's principles of surgery* (9th ed. ed.). New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division. 2010. p. Chapter 30. ISBN 978-0-07-1547703.
41. Paulson, EK; Kalady, MF; Pappas, TN. Clinical practice. Suspected appendicitis.. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348 (3): 236–42.

42. Pickuth, D; Heywang-Köbrunner, SH; Spielmann, RP. Suspected acute appendicitis: is ultrasonography or computed tomography the preferred imaging technique?. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 2000; 166 (4): 315–9.
43. Balthazar, EJ; Birnbaum, BA; Yee, J; Megibow, AJ; Roshkow, J; Gray, C. Acute appendicitis: CT and US correlation in 100 patients. *Radiology* 1994; 190 (1): 31–5.
44. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? *JAMA* 2007; 298 (4): 438–51.
45. Mason, RJ. Surgery for appendicitis: is it necessary?. *Surgical infections*. 2008; 9 (4): 481–8.
45. Watson JD, Crick FH. The structure of DNA. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1953; 18: 123–31.
46. Pettersson E, Lundeberg J, Ahmadian A. Generations of sequencing technologies. *Genomics* 2009; 93 (2): 105–11.
47. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1977; 74 (12): 5463–7.
48. Sanger F, Coulson AR. "A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase". *J. Mol. Biol.* 1975; 94 (3): 441–8.
49. Onaga LA. Ray Wu as Fifth Business: Demonstrating Collective Memory in the History of DNA Sequencing. *Studies in the History and Philosophy of Science. Part C* 2014; 46: 1–14.
50. Wu R. Nucleotide sequence analysis of DNA. *Nature New Biol.* 1972; 236 (68): 198–200.
51. Maxam AM, Gilbert W. A new method for sequencing DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1977; 74 (2): 560–4.
52. Beck S, Pohl FM. DNA sequencing with direct blotting electrophoresis. *EMBO J* 1984; 3 (12): 2905–9
53. Quail MA, Gu Y, Swerdlow H, Mayho M. Evaluation and optimisation of preparative semi-automated electrophoresis systems for Illumina library preparation". *Electrophoresis* 2012; 33 (23): 3521–8.
54. Kan CW, Fredlake CP, Doherty EA, Barron AE. DNA sequencing and genotyping in miniaturized electrophoresis systems. *Electrophoresis* 2004; 25 (21–22): 3564–88
55. Williams R, Peisajovich SG, Miller OJ, Magdassi S, Tawfik DS, Griffiths AD. Amplification of complex gene libraries by emulsion PCR". *Nature methods* 2006; 3 (7): 545–50

56. Staden R. A strategy of DNA sequencing employing computer programs. *Nucleic Acids Research* 1979; 6 (7): 2601–10.
57. Braslavsky I, Hebert B, Kartalov E, Quake SR. Sequence information can be obtained from single DNA molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003; 100 (7): 3960–4.
58. Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9: 387–402.
59. Xu M, Fujita D, Hanagata N. Perspectives and challenges of emerging single-molecule DNA sequencing technologies. *Small* 2009; 5 (23): 2638–49.
60. Morey M, Fernández-Marmiesse A, Castiñeiras D, Fraga JM, Couce ML, Cocho JA. A glimpse into past, present, and future DNA sequencing. *Molecular Genetics and Metabolism* 2013; 110 (1–2): 3–24.
62. Pareek CS, Smoczynski R, Tretyn A. Sequencing technologies and genome sequencing. *Journal of applied genetics* 2012; 52 (4): 413–35.
63. Samli H, İçduygu FM, Özgöz A, Akbulut G, Hekimler K, İmirzalioglu N. Surgery for acute abdomen and MEFV mutations in patients with FMF. *Acta Reumatol Port.* 2009;34(3):520-4.
64. Kisacik B, Karabicak I, Erol MF, Ozer S, Pehlivan Y, Onat AM, ve ark. Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy? *Mod Rheumatol.* 2013;23(2):330-3.
65. Lidar M, Doron A, Kedem R, Yosepovich A, Langevitz P, Livneh A. Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(4):568-73.
66. Kaşifoğlu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med.* 2009;48(7):523-6.
67. Yolbaş I, Ozen F, Kocak N, Kelekci S, Gunes A, Yel S. The frequency of MEFV gene mutation in patients admitted to hospital with preliminary diagnosis of familial mediterranean fever who undergone a prior appendectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(7):949-51.
68. Ozdemir AI, Sokmen C. Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol.* 1969;51(4):311-6.
69. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, ve ark. Familial Mediterranean Fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet,* 1989;34(2):168-72.

70. Stoffman N, Magal N, Shohat T, Lotan R, Koman S, Oron A, ve ark. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet.* 2000;8(4):307-10.
71. Camus D, Shinar Y, Aamar S, Langevitz P, Ben-Zvi I, Livneh A, ve ark. 'Silent' carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clin Genet.* 2012;82(3):288-91.
72. Salah S, Rizk S, Lotfy HM, El Houchi S, Marzouk H, Farag Y. MEFV gene mutations in Egyptian children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014 Sep 9;12:41. doi: 10.1186/1546-0096-12-41. eCollection 2014.
73. Deniz R, Ozen G, Yilmaz-Oner S, Alibaz-Oner F, Erzik C, Aydin SZ, ve ark. Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations and disease severity in systemic lupus erythematosus (SLE): implications for the role of the E148Q MEFV allele in inflammation. *Lupus.* 2015;24(7):705-11.
74. Lotfy HM, Kandil ME, Issac MS, Salah S, Ismail NA, Abdel Mawla MA. MEFV mutations in Egyptian children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Mol Diagn Ther.* 2014;18(5):549-57.
75. Koca SS, Etem EO, Isik B, Yuce H, Ozgen M, Dag MS, Isik A. Prevalence and significance of MEFV gene mutations in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2010;77(1):32-5
76. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):31-7
77. Oztuzcu S, Ulaşlı M, Ergun S, Iğci YZ, Iğci M, Bayraktar R, ve ark. Screening of common and novel familial mediterranean fever mutations in south-east part of Turkey. *Mol Biol Rep.* 2014;41(4):2601-7

8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

ŞEKİLLER

Şekil 1: MEFV Geni üzerinde Exon bölgelerinde bulunmuş olan mutasyonlar..... 3

Sayfa No

RESİMLER

Resim 1: ABI PRISM 310 Genetic Analyzer..... 15

Resim 2: PowerPac Elektroforez cihazı..... 16

Resim 3: Dry Block Termostatlı ısıtıcı..... 18

Resim 4: Thermal Cycler..... 19

9. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: DNA PCR Amplifikasyonu için karışım hazırlanması 19

Tablo 2: DNA PCR Protokolü..... 20

Tablo 3: PCR bandı görölen örneklerin Exocap Aşamaları..... 20

Tablo 4: Cycle Sekans için Karışım Hazırlanması 20

Tablo 5: Çalışma grubunun ve alt grupların genel demografik özellikleri

ve FMF mutasyonu sıklığı 22

Tablo 6: Çalışmaya Alınan Bireylerde Exon2 ve Exon10'da

Saptanan Mutasyonlar 23

10. EKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
EK1: Özgeçmiş	38
EK2: Etik Kurul Onayı	39

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Mehmet Aydın Dağdeviren
Uyruğu : TC.
Doğum tarihi ve yeri : 1966 Siverek
Medeni hali : Evli, 2 çocuk
Telefon : 530 512 76 01
Faks :
e-posta : aydin_dagdeviren@hotmail.com.tr

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	KSÜ/Sağlık Bilimleri Tıbbi Biyokimya	2015
Lisans	KSÜ,. Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümü	2013
Lise	Suruç Lisesi	1984

İş Denevimi

23 yıl, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Diller

İngilizce

Hobiler

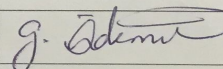
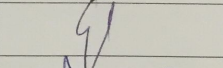
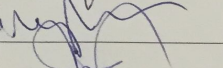
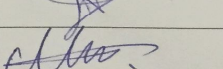
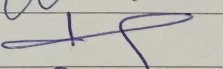
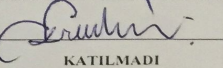
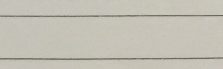
Doğa bilimleri, Futbol, yüzme, tenis

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Apendisit Nedeniyle Opere Edilmiş Olgularda DNA Sekans Analizi Metoduyla FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) Mutasyon Sıklığının Araştırılması		
	Sorumlu Araştırmacı	Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇELİK		
	Başvuru Tarihi	02.06.2014		
	Protokol No	98		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	-Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları -Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyalleriyle yapılacak araştırmalar. -Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlanmaya yönelik olarak genetik 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: 2014/11 Karar No: 01 Tarih: 25.08.2014			
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, 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
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
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 BÜLBÜLOĞLU 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 GÖKÇE Üye	Noroloji	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 checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa ÇELİK Üye	Tıbbi Biyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
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 KIREÇCİ 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
ŞERH (VARSA)							

KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul'ndan alınmış olan yazılı onay (Tarih: 25.08.2014 Oturum no: 2014/11 Karar no:01)