

Tokat Bölgesinde FMF Hastalığında MEFV Geninde Sık Görülen Mutasyonlar

Frequently Seen Mutations in MEFV Gene in the FMF Diseases in Tokat Region

Şemsettin Şahin*
İsmail Benli*

Hüseyin Özyurt*
Leyla Aydoğan*

Ali Akbaş*
Beytullah Yıldırım**

Oğuzhan Şaylan*
Resul Yılmaz***

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat

*Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, **Dahiliye Anabilim Dalı,

***Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) otozomal resesif geçiş gösteren ve klinik olarak periyodik karın ağrısı, ateş, artralji/artrit ve deri döküntüleri ile kendini gösteren bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefardik Yahudilerde yüksektir. Sorumlu gen olarak bildirilmiş olan pyrin geninde, bugüne kadar birçok mutasyon tanımlanmıştır. Bu çalışmada, Tokat bölgesinde FMF ön tanısı konan olgularda, pyrin geninde en sık görülen 12 mutasyon (E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S ve R761H) tarandı.

Gereç ve Yöntem: MEFV genindeki mutasyonların tespiti ViennaLab FMF StripAssay™ kiti kullanılarak yapıldı. Strip mutasyon analiz yöntemi kardiyovasküler hastalıklar (KVH), FMF, Çölyak gibi hastalıklarla ilişkili genlerdeki pek çok mutasyonu tespit edebilen bir metottur.

Bulgular: Periyodik karın ağrısı, ateş ve artralji/artrit şikayeti ile kliniğimize başvuran 929 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 375'i çocuk, 554'ü de yetişkin idi. Araştırma sonucu, 432 hastada (%46.5) heterozigot/homozigot mutasyon tespit edildi. 233 hastada M694V (45 adet homozigot), 88'inde M680I (G/C) (7 adet homozigot), 90'ında E148Q (1 adet homozigot), 49'unda V726A (1 adet homozigot), 21'inde R761H (1 adet homozigot) mutasyonu tespit edildi. Hastalardan 94'ü iki, 2'si üç mutasyon bulundurmakta idi.

Sonuç: Türk toplumunda yapılan diğer çalışmalarda görüldüğü gibi, Tokat bölgesindeki olguların büyük çoğunluğunda M694V mutasyonuna rastlanmıştır. Hastaların %46.5'inde en az bir mutasyon bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Ailesel Akdeniz Ateşi, MEFV geni, Mutasyon analizleri

ABSTRACT

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disease and clinically characterized by periodic abdominal pain, fever, arthralgia/arthritis and skin lesions. The prevalence of FMF is higher in Turks, Armenians, Arabs and Sephardic Jews. Wide variety of mutations have been described in pyrin gene which is known to be responsible from FMF. In this study, 12 most frequent

mutations in pyrin gene (E148Q, P369S, F479L, M680I(G/C), M680I(G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S ve R761H) have been screened in the patients prediagnosed as FMF.

Material and Methods: Detection of mutations in pyrin gene was carried out by using Vienna Lab FMF StripAssay™ striped mutations screening kit. Strip mutation analyze technique is a method that can determine the multiple mutations on genes associated with some diseases such as Cardiovascular disease (CVD), FMF, Coeliac Disease.

Results: In this study 929 patient who attended to our clinic with periodic abdominal pain, fever and arthralgia/arthritis were included. 375 of these patients were children and 554 of them were adult. As a result, in 432 patients (46.5%) heterozygous/homozygous mutations have been detected. In 233 patients mutation M694V (45 number homozygous), in 88 patients mutation M680I (G/C) (7 patient homozygous), in 90 patients mutation E148Q (1 patient homozygous), in 49 patients mutation V726A (1 patient homozygous), in 21 patients mutation R761H (1 patient homozygous) has been observed. 94 of patients had 2 mutations and 2 of patients had 3 mutations.

Conclusion: As a result In Tokat region M694V mutation has been detected in most of the cases as reported from other studies in Turkish population. In 46,5% of all patients at least one mutation has been detected.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, MEFV gene, Mutation analysis

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA; Familial mediterranean Fever FMF) otozomal resesif geçiş gösteren ve klinik olarak periyodik karn ağrısı, ateş, artralji/artrit ve deri döküntüleri ile kendini gösteren bir hastalıktır. Hastalar ateş ve ağrı atakları geçirirler. Atakların süresi ve tipi; mutasyon, etnik köken ve kolşisin kullanımına olduğu kadar yaşa ve cinsiyete göre de farklılıklar gösterir. Bazı olgularda gelişen amiloidoz, hastalığın yaşamı tehdit eden en önemli komplikasyonudur (1,2).

Hastalık, en sık Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefardik Yahudilerde görülmektedir (3). Sorumlu gen olarak bildirilmiş olan pirin geninde, bugüne kadar birçok mutasyon tanımlanmıştır (4). FMF olgularının etiyojisinde rol alan MEFV genindeki mutasyonların sayısı ve çeşidi toplumlar arasında değişiklik göstermektedir (5-7). FMF'in ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bilinmektedir. Taşıyıcılık oranı ise değişik araştırmalarda %15-34 olarak rapor edilmiştir. Türk toplumunda yapılan çalışmalarda en sık karşılaşılan dört mutasyon E148Q, M680I, M694V, V726A olarak bildirilmiştir (1,8).

MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olmuştur ve 781 amino-

asitli bir protein (pirin) kodlamaktadır. Pirin proteinin FMF atakları sırasında inflamasyon yerinde nörofillerin aktivitesi ve inflamasyonun inhibe edilmesinde rol aldığı belirtilmektedir. Bu bulgulara rağmen yine de FMF'in kesin patogenezi anlaşılamamıştır (6,9). MEFV geninin belirlenmesi FMF'in tanısı için moleküler çalışmalara olanak sağlamıştır. Moleküler testler FMF hastası olduğu daha önceden bilinen hastaların risk taşıyan kardeşlerinin belirlenmesi ve kolşisin tedavisine zamanında başlanması bakımından da önem taşımaktadır (2).

Şimdiye kadar MEFV geninin çok sayıda mutasyonu bulunmuştur (3). MEFV geninin klonlanmasıyla bulunan en yaygın 4 mutasyon şöyledir:

1. Metionin yerine valin geçmiştir. (M 694 V)
2. Valin yerine alanin geçmiştir. (V 726 A)
3. Metionin yerine izölösün geçmiştir. (M 680 I)
4. Metionin yerine izölösün geçmiştir. (M 694 I)

Bu çalışmada, Tokat bölgesinde FMF ön tanısı konan olgularda, pyrin geninde en sık görülen 12 mutasyon (E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S ve R761H) tarandı. Elde edilen sonuçlar veriler ışığında yorumlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Dahiliye ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine periyodik karın ağrısı, ateş ve artralji/artrit şikayeti ile başvuran 929 hasta çalışmaya alındı. Hastalara yapılacak işlemin amacı ve yapılacak işlemler anlatılarak yetişkin hastaların kendisinden çocuk hastaların ise velilerinden yazılı izinleri alındı. Hastalardan 2 mL venöz kan örneği EDTA içeren tüplere alındı. Bu amaçla alınan kan örneklerinden standart yöntemlerle DNA izolasyonu yapıldı. Uygun primer kullanılarak klasik PCR yöntemi ile DNA'lar çoğaltıldı ve MEFV genindeki mutasyonlar ViennaLab FMF StripAssay™ ticari kiti (ViennaLab Labordiagnostika) kullanılarak tespit edildi. Bu işlem aşağıdaki süreçleri içermektedir;

- DNA izolasyonu; Gen polimorfizmini tespit etmek için alınan kan örneklerinden İnvitex marka Invisorb Spin Blood Mini Kit kullanılarak tam kandan DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen materyal genomik DNA olarak MEFV mutasyonu için kullanıldı.
- PCR; Biotinle işaretlenmiş primerler kullanılarak PCR amplifikasyonu yapıldı.
- Hibridizasyon; Üzerinde paralel şekilde yerleştirilmiş allele spesifik oligonükleotid problemler bulunan stripler üzerine amplifiye edilmiş PCR ürünlerinin hibridizasyonu yapıldı. Hibridizasyon sırasında denatüre edilmiş ampikon, scribe yapıştırılmış gen problemlerine bağlanır. Oldukça spesifik yıkama işlemi sırasında, sekans problemler, çoğaltılmış DNA ile %100 uyumlu ise hibridlerin hayatta kalmasını sağlar. Bağlı biotinle işaretlenmiş sekanslar, streptavidin alkalen fosfat ve renk substratı kullanılarak belirlenir ve bant yapısı analiz edilir. Bu aşamalardan sonra striplerde oluşan renklemeye göre DNA'nın bağlandığı yerlere göre hastada mutasyon varlığı ya da yokluğu tespit edildi.

BULGULAR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye ve Çocuk polikliniğine FMF ön tanısı ile gelen 929 hastanın 375' si çocuk, 554'ü de yetişkin idi. Araştırma sonucu, 432 hastada (%46,50) heterozigot/homozigot mutasyon tespit edildi. 233 hastada M694V (45 adet homozigot), 90'ında E148Q (1 adet homozigot), 88'inde M680I (G/C) (7 adet homozigot), 49'unda V726A (1 adet homozigot), 21'inde R761H (1 adet homozigot) mutasyonu tespit edildi. Bu hastaların Tokat bölgesinde bulunanlardan 186'sında M694V (34 adet homozigot), 74'ünde M680I (G/C) (6 adet homozigot), 74'ünde E148Q (1 adet homozigot), 38'sinde V726A (1 adet homozigot), 17'sinde R761H mutasyonu görüldü. Çocuk hastaların 98'i M694V (21 adet homozigot), 32'si M680I (G/C) (2 adet homozigot), 40'ı E148Q, 16'sı V726A, 8'i R761H mutasyonlarını taşıdığı görüldü. Yetişkin hastaların 135'i M694V (24 adet homozigot), 56'sı M680I (G/C) (5 adet homozigot), 50'si E148Q (1 adet homozigot), 33'ü V726A (1 adet homozigot) ve 13'ü R761H (1 adet homozigot) mutasyonlarını taşıdığı görüldü. Aynı anda iki mutasyon taşıyan hasta sayısı 94, üç mutasyon taşıyan hasta sayısı ise 2 olarak belirlendi. Tablo 1'de hastaların yerleşim yerleri, hasta sayıları ve MEFV gen mutasyon dağılım oranları verilmiştir.

TARTIŞMA

FMF etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Etnisite, çevresel faktörler ve genetik yakınlık olarak birçok etken FMF etyopatogeneziinde etkin rol oynamaktadır. FMF non-spesifik periyodik karın ve göğüs ağrısı, ağrı ile eşlik eden ateş ve artrit şikayetleri ile tanıda zorlanılan bir hastalıktır. Bu nonspesifik semptomlar ile ayırıcı tanının zorluğu sebebi ile FMF hastalığının ayırıcı tanısında moleküler testlerin önemi daha da artmaktadır.

Tablo 1. Tokat ili ve Tokat dışından FMF Mutasyonu bulunan Dahiliye ve Pediatri hastaları sayısı.

MutasyonAdı	Sayı/Oran	Bölgeye göre sayı ve oranlar				Yaşa göre sayı ve oranlar			
		Bölge	Toplam	Hetero-Zigot	Homo-Zigot	Yaş	Toplam	Hetero-Zigot	Homo-Zigot
M694V	233 (%25.08)	Tokat	186 (%20.02)	152 (%16.36)	34 (%3.65)	Çocuk	98 (%10.54)	77 (%8.28)	21 (%2.26)
		Tokat Dışı	47 (%5.05)	36 (%3.87)	11 (%1.18)	Yetişkin	135 (%14.53)	111 (%11.94)	24 (%2.58)
E148Q	90 (%9.68)	Tokat	74 (%7.96)	73 (%7.85)	1 (%0.10)	Çocuk	40 (%4.30)	40 (%4.30)	-
		Tokat Dışı	16 (%1.72)	16 (%1.72)	-	Yetişkin	50 (%5.38)	49 (%5.27)	1 (%0.10)
M680I(G\C)	88 (%9.47)	Tokat	74 (%7.96)	68 (%7.31)	6 (%0.64)	Çocuk	32 (%3.44)	30 (%3.22)	2 (%0.21)
		Tokat Dışı	14 (%1.50)	13 (%1.39)	1 (%0.10)	Yetişkin	56 (%6.02)	51 (%5.48)	5 (%0.53)
V726A	49 (%5.27)	Tokat	38 (%4.09)	37 (%3.98)	1 (%0.10)	Çocuk	16 (%1.72)	16 (%1.72)	-
		Tokat Dışı	11 (%1.18)	11 (%1.18)	-	Yetişkin	33 (%3.55)	32 (%3.44)	1 (%0.10)
R761H	21 (%2.26)	Tokat	17 (%1.82)	17 (%1.82)	-	Çocuk	8 (%0.86)	8 (%0.86)	-
		Tokat Dışı	4 (%0.43)	3 (%0.32)	1 (%0.10)	Yetişkin	13 (%1.39)	12 (%1.29)	1 (%0.10)
P369S	20 (%2.15)	Tokat	12 (%1.29)	12 (%1.29)	-	Çocuk	11 (%1.18)	11 (%1.18)	-
		Tokat Dışı	8 (%0.86)	8 (%0.86)	-	Yetişkin	9 (%0.96)	9 (%0.96)	-
A744S	14 (%1.50)	Tokat	13 (%1.39)	13 (%1.39)	-	Çocuk	3 (%0.32)	3 (%0.32)	-
		Tokat Dışı	1 (%0.10)	1 (%0.10)	-	Yetişkin	11 (%1.18)	11 (%1.18)	-
K695R	6 (%0.64)	Tokat	4 (%0.43)	4 (%0.43)	-	Çocuk	2 (%0.21)	2 (%0.21)	-
		Tokat Dışı	2 (%0.21)	1 (%0.10)	1 (%0.10)	Yetişkin	4 (%0.43)	3 (%0.32)	1 (%0.10)
M680I (G\A)	2 (%0.21)	Tokat	2 (%0.21)	2 (%0.21)	-	Çocuk	1 (%0.10)	1 (%0.10)	-
		Tokat Dışı	-	-	-	Yetişkin	1 (%0.10)	1 (%0.10)	-
F479L	6 (%0.64)	Tokat	4 (%0.43)	4 (%0.43)	-	Çocuk	3 (%0.32)	3 (%0.32)	-
		Tokat Dışı	2 (%0.21)	2 (%0.21)	-	Yetişkin	3 (%0.32)	3 (%0.32)	-
M694I	1 (%0.10)	Tokat	1 (%0.10)	1 (%0.10)	-	Çocuk	1 (%0.10)	1 (%0.10)	-
		Tokat Dışı	-	-	-	Yetişkin	-	-	-
I692 del	-	Tokat	-	-	-	Çocuk	-	-	-
		Tokat Dışı	-	-	-	Yetişkin	-	-	-

Bugüne kadar MEFV geninde yaklaşık 140 mutasyon belirlenmiştir mutasyonların çoğunluğu yanlış anlamlı (missens) mutasyon olmak üzere, bir anlamsız (nonsense) ve üç delesyon ve iki insersiyon mutasyonları da tanımlanmıştır (10). Bunlardan 680. kodonda M680I (G/A), M680I (G/C), M680L olmak üzere üç adet mutasyon saptanmış, 694. Kodonda ise dört adet (M694V, M694I, M694del, M694L) mutasyon bulunmuştur. Bunlardan 10. ekzonda bulunan dört (M680I, M694V, M694I, V726A) ve 2. ekzonda bulunan bir (E148Q) mutasyon olmak üzere toplam 5 mutasyon hastalığın sık görüldüğü toplumlardaki mutasyonların %85'ini kapsamaktadır (10-12). Mutasyonların yaygınlığı incelenen popülasyonlarda farklı frekanslara sahiptirler (13). Klinik tablonun ağırlığı, hastalığın erken yaşta ortaya çıkması, ve FMF'in komplikasyonu olan amiloidozisin en sık M694V mutasyonlu hastalarda gelişmesi M694V homozigotluğu ile yakından

ilgili bulunmuştur (14-16). Laboratuvarımıza gelen hem yetişkin hem de çocuk hastaların büyük çoğunluğunda M694V mutasyonu gözlenmiştir (yetişkinlerde %25.08, çocuklarda %10.54). Bu mutasyon, hem Tokat'ta oturur hem de Tokat dışından başvuran hastalarda diğer mutasyonlara göre daha fazla görülmektedir. FMF hastalarında MEFV mRNA ekspresyonu sağlıklı kişilere göre düşük düzeyde bulunmuştur (17). En düşük MEFV mRNA düzeyi M694V mutasyonu ile ilişkilidir, E148Q mutasyonu ise en yüksek MEFV mRNA seviyesi ile ilişkilidir (18). E148Q mutasyonu en az penetrasyon gösteren FMF mutasyonudur, homozigot E148Q olgularının %55'i asemptomatik olup, bu hastalarda amiloidoz gelişmemektedir. E148Q mutasyonunun hastalığa yol açan bir mutant olmaktan ziyade bir sekans varyantı olduğu ileri sürülmüştür (19,21). Bizim çalışmamızda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda ikinci sıklıkta görülen E148Q mutasyonudur

(%9.68). Bölgemizde hem çocuklarda hem de yetişkinler de üçüncü sıklıkta görülen mutasyon M680I (G\C)'dir (%9.47).

FMF hastalarında bu çalışılan mutasyonlarla, klinik bilgilerinin karşılaştırıldığı, mutasyon sayısı ve tipi ile atak sayısı ve süresi arasındaki korelasyon bilgilerinin karşılaştırıldığı, hastalık komplikasyonları ile mutasyon ilişkisinin gösterildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta sayımızın yeterli sayıya ulaşması ile bahsedilen ileri çalışmalar yapılabilecektir.

Sonuç olarak; Türk toplumunda yapılan diğer çalışmalarda görüldüğü gibi, Tokat bölgesindeki olguların büyük çoğunluğunda M694V mutasyonuna rastlanmıştır. Hastaların %46.50'inde en az bir mutasyon, %10.11'inde iki mutasyon ve %0.21'inde üç mutasyon bulunmuştur. FMF hastalığının tanısının güç konulabilmesi, tedavisinin tam bir remisyon sağlamaması ve uzun yıllar medikal tedaviye gerek duyması hem de komplikasyonlarının çok ağır seyretmesi sebebi ile mutasyon taraması ile mutasyonların erken dönemde tespit edilmesi hem ekonomik hem iş gücü kaybının azalması ve hastaların erken dönemde tedavi edilmelerine yardımcı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Akar N, Misiroğlu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tumer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mut* 2000; 15: 118-9.
2. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 255-9.
3. Ben-Chetrit E, Levy, M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-64.
4. Tüzün A, Dursun A, Ateş Y, Kandaş B, Güran Ş, Uygun A, ve ark. Ailesel Akdeniz Ateşi düşünülen 110 vakada sık görülen MEFV gen mutasyonları analiz sonuçları ve klinik bulgularla korelasyonu. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004; 46 (3): 238-41.
5. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 853-9.
6. Güran Ş, Gök F, Erdem H, Erdil A, Yakıcıer C, Dursun A, Orkunoğlu FE, İmirzaloğlu N. Ailesel Akdeniz Ateşi-Familial Mediterranean Fever-FMF" düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları. *Moleküler Tanı Dergisi* 2003; 1: 42-4.
7. Savacı SS. Elazığ ili ve çevresinde ailevi Akdeniz ateşli (FMF) olgularda MEFV mutasyonlarının incelenmesi. Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı. Doktora Tezi. 2003.
8. Yılmaz E, Özen S, Balcı M, Düzova A, Topaloğlu R, Besbas N. et al Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553-5.
9. Konstantopoulos K, Kanta A, Deltas C, Atamian V, Mavrogianni D, Tzioufas AG, et al. Familial Mediterranean fever associated pyrin mutations in Greece. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 479-81.
10. Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(9): 911-6.
11. The French FMF consortium: A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics* 1997; 17: 25-31.
12. 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.
13. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 1-11.
14. One-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: 1275-9.
15. 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.
16. Tekin M, Yalcinkaya F, Çakar N, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000; 57: 430-4.
17. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: The retention leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother* 1989; 43: 763-9.
18. Notarnicola C, Didelot MN, Kone-Paut I, et al. Reduced MEFV expression in patients with Familial

- Mediterranean Fever. Arthritis Rheum 2002; 46: 2785-95.
19. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, et al The E148Q mutation in the MEFV gene: Is it a disease-causing mutation or a sequence variant? Hum Mutat 2000; 15(4): 385-6.
20. Hawkins PN, Gillmore JD, Booth SE et al: Pylrin E148Q is prevalent globally and may upregulate the inflammatory response non-specifically. Abstracts of the familial Mediterranean fever II international conference, 3-7 May 2000, Antalya, Turkey. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: A-4.
21. Akbaş A. FMF (familial mediterranean fever) hastalarında GSH-Px (glutasyon peroksidaz) ve SOD (superoksid dismutaz) enzim polimorfizmi. Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi 2009: 1-61.

Yazışma adresi:

Dr. Hüseyin Özyurt
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tokat
E-posta : huseyinozyurt@hotmail.com
