

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANADOLU'DAKİ NADİR OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLAR İLE İLİŞKİLİ  
MUTASYONLAR İÇİN  
ALEL YAŞININ HESAPLANMASI

Damla KARADAVUT

Biyoinformatik Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA  
2024



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANADOLU'DAKİ NADİR OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLAR İLE İLİŞKİLİ  
MUTASYONLAR İÇİN  
ALEL YAŞININ HESAPLANMASI

Damla KARADAVUT

Biyoinformatik Programı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi İdil YET

ANKARA

2024

**ANADOLU'DAKİ NADİR OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLAR İLE İLİŞKİLİ  
MUTASYONLAR İÇİN ALEL YAŞININ HESAPLANMASI**

**Öğrenci: Damla KARADAVUT**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi İdil YET**

Bu tez çalışması 16/05/2024 tarihinde jürimiz tarafından “Biyoinformatik Programı”nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Mehmet SOMEL*  
*(Orta Doğu Teknik Üniversitesi)*

**Tez Danışmanı:** *Dr. Öğr. Üyesi İdil YET*  
*(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye:** *Dr. Öğr. Üyesi Arda ÇETİNKAYA*  
*(Hacettepe Üniversitesi)*

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

*Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN*

**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

..... /...../.....

Damla KARADAVUT

i

<sup>1</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

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

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanının Dr. Öğr. Üyesi İdil YET danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

**Damla KARADAVUT**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve özellikle de tez sürecim boyunca bana inanıp beni destekleyen, her zaman motive eden, her adımda sabırla yönlendiren, hiçbir desteğini esirgemeyen çok değerli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İdil YET'E,

Hem ders hem de tez dönemim boyunca bana kattıkları tüm bilgiler için tüm Biyoinformatik Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tüm süreç boyunca desteklerini esirgemeyen sevgili Biyoinformatik Anabilim Dalı öğrencilerine ve Menekşe TARLA'YA,

Tezime yaptıkları çok değerli yorum ve katkıları için değerli jüri üyelerim Prof. Dr. Mehmet SOMEL ve Dr. Öğr. Üyesi Arda ÇETİNKAYA'YA,

Hem eğitim hayatımda hem de özel hayatımda desteklerini her an hissettiğim, her kararımdayanımdayan ve ilerleyebilmem için ellerinden gelen maddi manevi her desteği sunan babam Hüseyin, annem Ayşe ve kardeşim Buse'ye,

Tanıştığımız günden beri beni asla yalnız bırakmayan, her anlamda destek ve inançlarını hep hissettiğim canım arkadaşlarım Damla ALBAYRAK ve Şimal ŞENOCAK'A,

Yüksek lisans tez çalışmalarım sırasında sağladığı burs nedeniyle TÜBİTAK BİDEB 2210-A ve TÜBİTAK ARDEB 3501 (Yürütücü: Dr. Öğr. Üyesi Gülşah Merve KILINÇ, 121Z025) projeleri ile tez çalışmalarında deneysel işlemlerin gerçekleştirilmesi için kaynak sunan Hacettepe Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi Yürütücü: Dr. Öğr. Üyesi İdil YET (TYL-2023-20649) lisansüstü tez destek projesi kapsamındaki destekleri nedeniyle destekleyen kurumlara,

Teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Karadavut, D., Anadolu'daki Nadir Otoinflatuvar Hastalıklar ile İlişkili Mutasyonlar İçin Alel Yaşının Hesaplanması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoinformatik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2024.**

Otoinflatuvar hastalıklar bireylerin doğal bağışıklık sistemlerindeki bozukluklar nedeniyle ortaya çıkan hastalıklardır. Atak dönemlerinde ortaya çıkan yüksek miktarda iltihap biyobelirteçleri en belirgin semptomlarından. İltihap yükselmesine genelde ateş ve ağrı eşlik eder. Bu tez çalışmasında Anadolu için önemli 3 nadir otoinflatuvar hastalık (Ailevi Akdeniz Ateşi, TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom ve Behçet Hastalığı) ile ilişkili mutasyonların alel yaşları antik ve modern Anadolu bireyleri üzerinden analiz edilecektir. Alel yaşı bir popülasyon genetiği parametresidir. Temelde bir mutasyonun bir popülasyonda ortaya çıktığı tarihten günümüze geçen zamanı belirtir. Alel yaşı birçok farklı yöntemle hesaplanabilir. Bu yöntemlerden bir tanesi jenealoji temelli hesaplamadır. Bu tez çalışmasında, jenealoji temelli yöntemle alel yaşı ve daha birçok parametreyi hesaplayan biyoinformatik araç olan Relate kullanılmıştır. Relate, verilen verideki bilgileri kullanarak her bir genom bölgesi için bir jenealoji ağacı oluşturmaktadır. Daha sonrasında mutasyonları bu ağaçların dallarına haritalayarak, haritalandıkları dallar üzerinden yaş hesaplamalarını yapmaktadır. Bu yöntem kullanılarak belirtilen üç hastalık ile ilişkili toplam 26 TNP için alel yaşı hesaplanmıştır (hesaplanan en alt sınır 981,452 jenerasyon & hesaplanan en üst sınır 74080,4 jenerasyon). Hesaplanan yaş sonuçlarında Ailevi Akdeniz Ateşi için Anadolu'da hesaplanan daha önceki sonuçlarına kıyasla daha eski sonuçlar elde edilmiştir. Buna ek olarak, ilgili TNP'lerin alel frekansları da hesaplanarak yaş ve frekans arasında herhangi bir ilişki korelasyon analizleri ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, yaş sonuçları ile frekans arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Alel Yaşı, Popülasyon Genetiği, Alel Frekansı, Otoinflatuvar Hastalıklar

Bu tez TÜBİTAK BİDEB 2210-A, TÜBİTAK ARDEB 3501 (121Z025) ve Hacettepe Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi (TYL-2023-20649) tarafından desteklenmiştir.



## ABSTRACT

**Karadavut, D., Computing Allele Ages for Mutations Associated with Rare Autoinflammatory Diseases in Anatolia, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Departments of Bioinformatics Master's Thesis, Ankara, 2024.**

Autoinflammatory diseases are diseases that emerge from the abnormalities in the innate immune system of the individuals. In the crisis times, one of the mostly seen symptom is the high amount of inflammation biomarkers. Also, fever and pain are usually seen with inflammation. In this thesis study, allele ages of mutations related to three rare autoinflammatory diseases (Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Fever Syndrome and Behçet's Disease) important for Anatolia are studied by using ancient and modern Anatolian samples. Allele age is a population genetics parameter. Basically, it is the time passed since the mutation emerged for the first time in a population. It can be computed by many different methods. One of them is genealogy-based methods. In this study, the bioinformatics tool Relate which computes many population genetics parameters together with allele ages via genealogy-based method was used. Relate creates genealogy trees for each region of the genome using the input data given. Then, it maps the mutations to the branches. Using the branches the mutations are mapped, it computes the allele ages. Using this method, allele ages for 26 SNPs were estimated (computed lowest age limit is 981.452 generations & computed highest age limit is 74080.4 generations). For the Familial Mediterranean Fever, older age results than found previously in Anatolia were computed. Additionally, by calculating the allele frequencies of SNPs, any possible relation between the ages and the frequencies were analyzed via correlation tests. As a result, no correlation was found between the allele ages and the frequencies.

**Keywords:** Allele Age, Population Genetics, Allele Frequency, Autoinflammatory Diseases

This thesis has been supported by TÜBİTAK BİDEB 2210-A, TÜBİTAK ARDEB 3501 (121Z025) and Hacettepe University Research Projects Unit (TYL-2023-20649).

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Otoinflamatuvar Hastalıklar	3
2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	4
2.1.2. Behçet Hastalığı	5
2.1.3. TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom	6
2.2. Alel Yaşı	7
2.2.1. Alel Yaşı Tahmini	7
2.2.2. Alel Yaşı Hesaplaması için Modern ve Antik Birey Kullanımı	10
<b>3. GEREKÇE VE YÖNTEM</b>	<b>11</b>
3.1. Veri	12
3.1.1. Antik Örnekler	12
3.1.2. Modern Örnekler	13
3.2. Relate Biyoinformatik Aracı ile Alel Yaşı Hesaplama	14
3.2.1. Girdi Dosyalarının Hazırlanması	17
3.2.2. Alel Yaşı Hesaplama	17
3.2.3. Alel Yaşları Hesaplanmış TNP'ler için Jenealoji Ağacı Çizme	19
3.3. Frekans Hesaplama	19
<b>4. BULGULAR</b>	<b>20</b>
4.1. Alel Yaşları	20

4.2. Jenealoji Ağaçları	27
4.3. Frekanslar	28
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>33</b>
5.1. Alel Yaşları	33
5.1.1. Modern ve Antik Örneklerde Yaş Sonuçları	34
5.1.2. Farklı Gruplarda Alel Yaşı Kıyası	34
5.2. Alel Frekansları	38
5.3. Çalışmadan Çıkarılan TNP'ler	42
5.4. Limitasyonlar	42
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>44</b>
6.1. Sonuç	44
6.2. Öneriler	44
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>46</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>50</b>
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri	
EK-2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
EK-3: Alel Yaşı Hesaplama Adımları ile İlişkili Kodlar	
EK-4: Oluşturulan Jenealoji Ağaçları	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>68</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>AAA</b>	Ailevi Akdeniz Ateşi
<b>aDNA</b>	Antik DNA
<b>BH</b>	Behçet Hastalığı
<b>DNA</b>	Deoksiriboz Nükleik Asit
<b>HMM</b>	Saklı Markov Modeli ( <i>Hidden Markov Model</i> )
<b>MEFV</b>	<i>Mediterranean Fever Gene</i>
<b>SGDP</b>	<i>Simon's Genome Diversity Project</i>
<b>TNFR1</b>	<i>Tumor Necrosis Factor Receptor 1</i>
<b>TNFRSF1A</b>	<i>Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A</i>
<b>TNP</b>	Tek Nükleotit Polimorfizmi
<b>VCF</b>	Varyant Çağrı Formatı ( <i>Variant Call Format</i> )

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi semptomları.	5
2.2. Behçet Hastalığı semptomları.	6
2.3. TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom semptomları.	7
3.1. Anadolu bireylerinin Türkiye üzerinde dağılımı.	14
3.2. Relate girdi dosyası hazırlama adımları.	17
3.3. Relate biyoinformatik araç adımları.	19
4.1. Alel yaşı hesaplanmış olan TNP'lerin yaş aralık grafiği.	26
4.2. 4 TNP için jenealoji ağaçları. Y eksenini yılları, kırmızı ile işaretli dallar ise yaş hesaplanmış alelin görüldüğü dalları göstermektedir.	27
4.3. Yaşı hesaplanan TNP'lerin alel frekansları.	30
5.1. Modern Anadolu ve 1000 Genom Altkümesi + Antik Anadolu gruplarının rs2442736 TNP alel yaş aralıkları.	36
5.2. Modern Anadolu ve 1000 Genom Altkümesi + Antik Anadolu gruplarının rs4959053 TNP alel yaş aralıkları.	37

**TABLolar**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
3.1. Üç otoinflamatuvar hastalık ile ilişkili TNP'ler.	16
4.1. İlgilenilen TNP'lerin jenerasyon cinsinden alel yaş sonuçları.	21
4.2. İlgilenilen TNP'lerin Modern Anadolu (16 Birey) ve Antik Anadolu'daki (6 Birey) alternatif alel frekansları.	28
4.3. İlgilenilen TNP'lerin TÜSEB ve 1000 Genom verilerindeki ve 35 Antik bireydeki frekansları.	30
4.4. Çalışmadan çıkartılan TNP'lerin geniş Antik Anadolu bireylerinde ve TÜSEB veri tabanında frekansları.	32
5.1. rs2230801 ve rs61732874 TNP'lerinin Modern Anadolu, Antik Anadolu ve Antik Anadolu + 1000 Genom alt kümesi için alel yaş sonuçları.	35
5.2. rs2442736 ve rs4959053 TNP'lerinin Modern Anadolu, Antik Anadolu ve Antik Anadolu + 1000 Genom alt kümesi için alel yaş sonuçları.	36
5.3. Korelasyon analiz sonuçları.	41

## 1. GİRİŞ

Genetik alanında yaşanan teknolojik gelişme ve ilerlemeler sayesinde birçok veri tipinde farklı analiz ve araştırmalar yapmak mümkün olmuştur. Bu çalışmaların yapıldığı önemli bir alan popülasyon genetiğidir. Popülasyon genetiği çalışmaları, popülasyon içinde ve popülasyonlar arası varyasyonu ve bu varyasyonun evrimsel sebeplerini inceler (1). Popülasyon genetiğinde birden fazla parametre vardır. Bunlardan bazıları popülasyon büyüklüğü ya da seçilim katsayısıdır. Bu çalışmada analiz edilecek olan alel yaşı da önemli bir popülasyon genetiği parametresidir (2).

Alel yaşı birçok farklı yöntem kullanılarak tahmin edilebilir. Bu çalışmada kullanılacak olan biyoinformatik araç olan Relate jenealoji temelli bir yöntem ile alel yaşını tahmin eder (3). Bu yöntemde veri seti kullanılarak oluşturulan jenealoji ağacına mutasyonları haritalandırarak yaşlar hesaplanır (3).

Bu jenealoji ağaçlarını oluştururken yalnızca modern veri kullanılan durumların aksine, antik veri kullanmak tarihteki genetik varyasyonu doğrudan anlık olarak görmeyi sağlar. Bu nedenle bu ağaçlar modern veriden oluşturulan ağaçlara kıyasla daha çok bilgi içerir. Birlikte kullanıldıklarında ise günümüz ve geçmişin ortak tarihini yansıtırlar (4).

Otoinflamatuvar hastalıklar, doğal bağışıklık sitemindeki bozukluklardan kaynaklanan hastalıklardır. Herhangi bir sebep olmasa dahi belirli bağışıklık yolları aktive olur ve iltihap üretilir. Bunun sonucunda da ateş ve eklem ağrıları gibi semptomlar görülür (5). Bu tez çalışmasına Anadolu için önemli 3 nadir otoinflamatuvar hastalık dahil edildi. Bu hastalıklar, Ailevi Akdeniz Ateşi, TNF Reseptör ilişkili Periyodik Sendrom ve Behçet Hastalığıdır. Bu hastalıklarla ilişkili TNP'lerin Anadolu'daki alel yaşları, modern ve antik bireyler kullanılarak tahmin edilmeye çalışılmıştır.

Bu hastalıkların alel yaşlarını hesaplamak amacı ile yukarıda bahsedilen jenealoji temelli çalışan bir biyoinformatik araç olan Relate (3) kullanılmıştır. İlk olarak

jenealoji oluşturulan TNP'ler için yaş sonuçları alınmış, sonrasında da bu ağaçlar görselleştirilmiştir.

Popülasyon genetiğinde analiz edilen bir başka parametre alel frekansıdır. Alel frekansı bir gen bölgesinin bir popülasyondaki görülme sıklığıdır (6). Alel frekansı birçok farklı alanda kullanılabilir, örneğin genetik ilişkilendirme çalışmaları (6). Bu çalışmada da ilgilenilen TNP'lerin modern ve antik veri setlerindeki frekansları hesaplanmıştır. Bu frekans sonuçları ile alel yaşları arasındaki ilişki incelenmiştir.

Sonuç olarak, bu üç otoinflamatuvar hastalıkla ilgili TNP'lerin hem alel yaşı hem de frekansları hesaplanmış, bu iki parametre arasındaki ilişki de istatistiksel incelenmiştir. Bu hastalıklar Anadolu bölgesi için önemli olduklarından bu çalışmanın literatüre önemli bir katkı olduğunu ve ileride bu hastalıklarla ilgili yapılacak araştırma ve çalışmalara fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Otoinflamatuvar Hastalıklar

Otoinflamatuvar hastalıklar temelde doğal bağışıklık sistemindeki bozukluklardan kaynaklanan hastalıklardır. Normal çalıştığı durumda asıl görevi vücudu korumak ve vücuttaki denge durumunu sağlamak olsa da işleyişindeki aksaklıklar otoinflamatuvar hastalıklar gibi hastalıklara sebep olur. Bu hastalıklarda, iltihap biyobelirteçleri rastgele zamanlarda, enfeksiyon benzeri bir tetikleyen olmasa dahi, artış gösterir (7). Otoinflamatuvar hastalıklara ek olarak, otoimmün hastalıklar da mevcuttur ve bu iki grup hastalık benzer semptomlara sahiptirler. Fakat, hastalığın kaynağı olan bağışıklık sistemi konusunda farklılık gösterirler. Yukarıda bahsedildiği gibi, otoinflamatuvar hastalıklar doğal bağışıklık sistemindeki bozukluklardan kaynaklanırlarken, otoimmün hastalıklar adaptif bağışıklık sistemindeki bozukluklardan kaynaklanırlar (8). Fakat, doğal bağışıklık sisteminin görevlerinden bir tanesi adaptif bağışıklık sistemini aktive etmektir. Otoinflamatuvar hastalıklara sahip bireylerde bu aktivasyon uzun süre olacağından, kişi aynı zamanda otoimmün hastalık geliştirebilir (9).

Otoinflamatuvar hastalıkların keşfedildiği ilk zamanlardan günümüze bu hastalıklarla ilgili birçok yeni keşif yapıldı. İlk olarak, birçok otoinflamatuvar hastalıkta, genetik arka plan oldukça güçlü. Sebep olan gen sayısına bağlı olarak hastalık monogenik ya da poligenik olarak adlandırılabilir. Tek bir gen üzerindeki mutasyonların hastalığa sebep olduğu durumlarda, hastalık monogenik otoinflamatuvar hastalık olarak adlandırılır (9). Örneğin, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) monogeniktir. MEFV geni üzerindeki belirli mutasyonlar bu hastalığa sebep olur (8). Öte yandan, poligenik otoinflamatuvar hastalıklar birden fazla genin dahil olmasıyla ortaya çıkarlar (9). Behçet Hastalığı (BH) poligenik otoinflamatuvar hastalıklara örnek verilebilir (10).

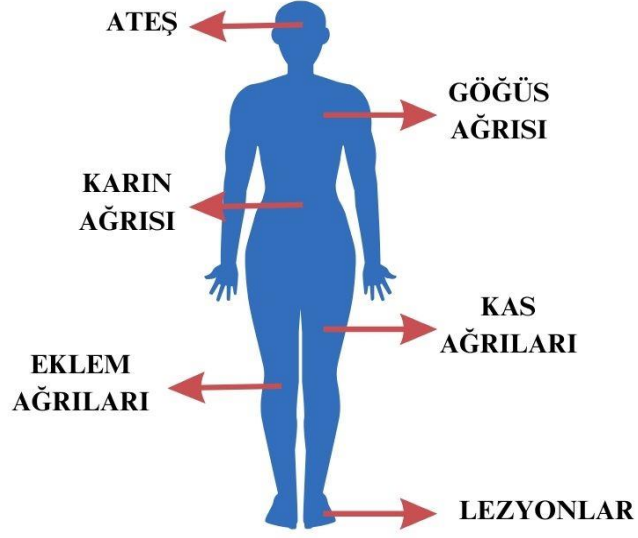
Türkiye’de yeterli genişlikte bir araştırma bulunmadığından dolayı bu bölge nadir hastalıkların yaygınlığı tam olarak bilinmemektedir. Buna karşın, Avrupa Konseyi

nadir hastalık yaygınlığı üzerinden yapılan bir çalışma ile değerlendirilebilir. Buna göre, Türkiye'deki 5 milyondan fazla kişide nadir hastalık olduğu tahmininde bulunulabilir. Üstelik, Türkiye'deki akraba evliliklerinin sayısının Avrupa'dan daha yüksek olduğu düşünüldüğünde, bu sayının daha da fazla olması beklenir. (11)

Bu tez çalışmasında, Anadolu'da nadir ve önemli olan üç otoinflamatuvar hastalıkla (12) ilişkili varyantlar, alel yaşı ve alel frekansı bakımından inceleneceklerdir. Çalışmaya dahil edilecek olan bu üç hastalık Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), Behçet Hastalığı (BH) ve TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)'tır.

### **2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi**

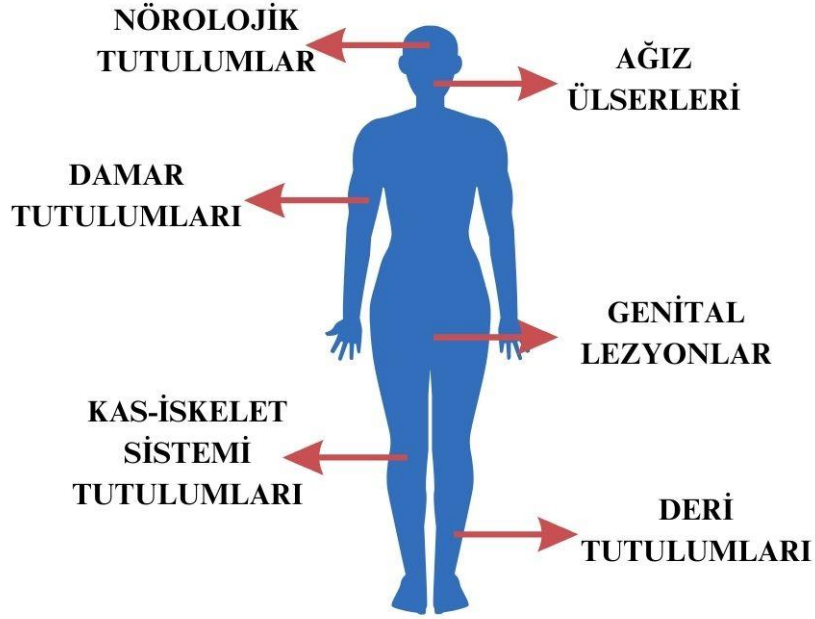
İlk olarak, Ailevi Akdeniz Ateşi bir otoinflamatuvar hastalıktır. Otozomal resesif şekilde aktarılır. Ancak, bazı durumlarda dominant şekilde aktarıldığı da gözlemlenmiştir. MEFV genindeki bazı mutasyonlar bu hastalığa sebep olur. Tek genle bağlantılı bir hastalık olduğu için monogeniktir. MEFV geni 16. kromozomda (p13.3) bulunur. Bu genin protein ürünü pirindir. 781 amino asitten oluşan bu protein dolaşımda bulunan hücrelerin hücre iskeletinde yapı taşı olarak bulunur. Gen üzerindeki mutasyonlar sebebiyle yapısında değişim olması işlevinde de bozulmaya sebep olur. Bu durum da hastalığa yol açar. AAA, hastalarda ataklar halinde ortaya çıkar. Bu ataklarda temel semptom ateştir. Ateşe ek olarak yüksek seviyelerde iltihap gözlenir. Bu semptomlar dolayısıyla hastalar farklı vücut bölgelerinde ağrı hissederler (13). Ailevi Akdeniz Ateşi nadir bir hastalık olarak kabul edilse de yaygınlığı Anadolu'da – özellikle Anadolu'nun belirli bölgelerinde - dünyanın geri kalanına kıyasla farklılık gösteriyor. Yaygınlığı dünya genelinde 1-5/10000 (14) iken Türkiye'de 1/1000 (15) olduğu görülüyor.



**Şekil 2.1.** Ailevi Akdeniz Ateşi semptomları.

### 2.1.2. Behçet Hastalığı

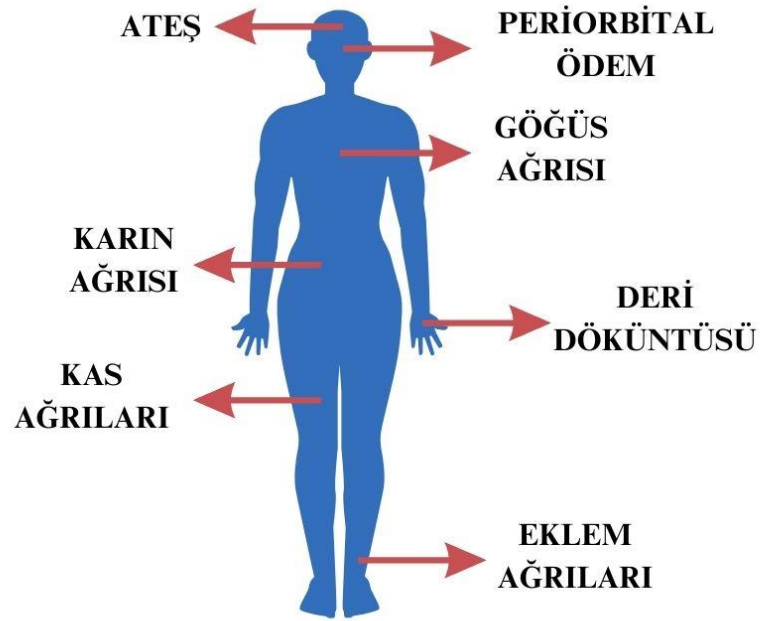
Çalışmaya dahil olan bir diğer hastalık Behçet Hastalığı. Behçet hastalığı da bir otoinflamatuvar hastalıktır, fakat AAA'dan farklı olarak, kompleks bir hastalıktır. Genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörler de bu hastalığın ortaya çıkmasına yol açabilir. Etiyolojisi tam olarak bilinmese dahi hastalıkla ilişkili olan birçok gen belirlenmiştir (16). Vaskülit en temel semptomudur. Farklı hastalarda, farklı organlar hastalıktan etkilenir (17). Semptomların gözlerde, geniş damarlarda veya nörolojik bölgelerde bulunması durumunda hastalığın ciddiyetinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Bunların dışında ağız ya da iskelet sistemi gibi birçok farklı bölgede olabilirler (16). Behçet Hastalığının yaygınlığı Türkiye'de 1/1000'den fazla iken dünya genelinde 1-9/100000 olarak belirtilmiştir (18).



**Şekil 2.2.** Behçet Hastalığı semptomları.

### 2.1.3. TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom

Son olarak, TRAPS da bir monogenik otoinflamatuar hastalıktır. Fakat, AAA ve BH'den farklı olarak, baskın kalıtım gözlenir. Hastalığa sebep olan mutasyonlar TNFRSF1A geninde bulunur. Bu genin protein ürünü TNFR1'dir. Bu protein bağışıklık sistemi için önemli bir elementtir. İnflamasyon ve apoptozda görev alır. Bu sebeple bu proteinin işleyişindeki bir bozukluk vücutta yüksek miktarlarda iltihap üretilmesine sebep olur. Bu sebeple vücutta doğal bağışıklık sisteminin harekete geçmesini gerektirecek bir durum olmasa dahi tepki oluşturulmuş olur. İnflamasyonla birlikte ateş ve ağrı görülür. Görülebilecek en ciddi semptom amino asit amiloidozudur. Hastalığın bu duruma sebep olması için genel olarak hastaların uzun süre hastalığa maruz kalması ve tedavi uygulanmaması gerekmektedir (19). TRAPS sendromunun yaygınlığı 1/1000000'dir ve daha çok erkekleri etkiler (9).



**Şekil 2.3.** TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom semptomları.

## 2.2. Alel Yaşı

Genetikte alel, DNA üzerindeki bir bölgedeki varyasyona verilen isimdir. Her birey her bir gen bölgesi için bir anneden bir babadan olmak üzere toplam iki alele sahiptir (20).

### 2.2.1. Alel Yaşı Tahmini

Popülasyon genetiği çalışmalarında incelenen birçok parametre vardır. Frekans, seçilim katsayısı gibi birçok örnek verilebilir. Alel yaşı da önemli bir parametredir (2). Alel yaşı, aleli üreten mutasyonun bir popülasyondaki yaşıdır (21). Alele yaşını tahmin etmenin birçok farklı yöntemi vardır. Frekans temelli ya da en çok olabilirlik temelli yöntemler kullanılabilir (21, 22). Bunlara ek olarak, jenealoji temelli yöntemler de vardır. Bu yöntemi kullanarak alel yaşı hesaplayan biyoinformatik araçlara tdate (23) ve Relate (3) örnek olarak verilebilir.

### Jenealoji Temelli Alel Yaşı Hesaplama Araçları

Alel yaşı hesaplamak için kullanılan birden fazla araç vardır. İlk olarak, bu çalışmada da alel yaşı hesaplamak amacı ile kullanılmış olan Relate (3), girdi olarak verilen genom verisi üzerinden jenealoji ağaçları oluşturup, elle ettiği bu ağaç topolojileri sayesinde alel yaşı gibi birçok farklı popülasyon parametresi hesaplayan bir biyoinformatik araçtır. Her bir genom bölgesi için oluşturduğu jenealoji ağaçlarının dallarına mutasyonları yerleştirir ve mutasyonun yerleştiği dal üzerinden alel yaşı hesaplaması yapar. Relate gibi jenealoji üzerinden yaş hesabı yapan ve performansı Relate ile farklı çalışmalarda kıyaslanan farklı araçlar da vardır. İlk olarak bu şekilde alel yaşı hesaplayan biyoinformatik araç tsdate'tir (23). Bu biyoinformatik araç, tsinfer isimli ve genellikle birlikte kullanılan, bir diğer aracın büyük genomik veri setleri üzerinden ürettiği ağaç sekanslarını kullanır. Moleküler saat adı verilen bir yöntem sayesinde ağaç üzerindeki atasal düğümlerin yaşlarını hesaplar. Bu sayede de mutasyonların yaşını hesaplamış olur. Alel yaşını hesaplamak için kullanılan bir diğer biyoinformatik araç ise ARGweaver'dir (24). Bu method, temel olarak atasal rekombinasyon grafikleri üretmek ve işlemek için kullanılır. Bu sayede, bu grafikler üzerinden çeşitli parametreler hakkında bilgi edinilebilir, örneğin rekombinasyon hızı ve alel yaşı. Benzer şekilde alel yaşı hesaplaması yapan bir diğer araç ise GEVA'dir (25). Geniş çapta haplotip verisi kullanarak ve seçilim kuvvetlerinden etkilenmeden, genomdaki aleller için yaş tahmini yapar. Bu tahminleri, verideki genomların en yakın ortak ataya olan uzaklıklarını tahmin etmek için birleşme zamanlarını kullanmayı temel alarak yapar.

Bu tez çalışmasında kullanılmış olan biyoinformatik araç Relate, daha önce farklı çalışmalarda da kullanılmıştır. Relate ile yaş hesaplama ilk olarak bu biyoinformatik aracın kendi makalesinde yapılmıştır (3). Bu makalede, 1000 Genom veri setindeki 26 popülasyon için veri setindeki TNP'lerin alel yaşları tahmin edilmiş ve yayınlanmıştır. Speidel ve ark. (4) makalesinde ise 14 yüksek derinlikli antik birey ve 278 SGDP (26) bireyi kullanarak jenealoji oluşturmuşlardır. Bir başka çalışmada (27), simülasyon ile üretilen verilerin ağaç sekanslarını hesaplamak için kullanılmıştır.

Bunun dışında, farklı yöntemleri kıyaslayıp performanslarını değerlendiren makaleler de vardır. Bu çalışmalardan birinde (28), Relate, alel yaşı hesaplayan iki farklı yöntemle kıyaslanmıştır. Bu üç yöntem arasından en başarılı alel yaşı tahmini yapanın Relate olduğu sonucuna varılmıştır. Bir başka çalışmada (29) yine farklı yöntemler arasında kıyaslama yapılmıştır. Bu makalede, yine alel yaşı hesaplamak için kullanılan üç biyoinformatik araç (GEVA (25) , tsdate (23) ve Relate (3)) kıyaslanmıştır. Bunun sonucunda ise, bu yöntemler yeni olduklarından ve daha geliştirilmeye ihtiyaç duyduklarından dikkatli kullanılmaları gerektiği sonucuna varılmıştır. Atasal rekombinasyon grafikleri üzerinden bireyler arası akrabalık ilişkilerini analiz etmesi için üretilen bir yöntemin makalesinde (30), hem tsdate hem de Relate yöntemin değerlendirilme aşamasında kullanılmıştır. Hem Relate hem de tsinfer + tsdate ile üretilen atasal rekombinasyon grafikleri üzerinden kendi yöntemlerinin performansını değerlendirmişlerdir. Bu iki grup arasından Relate ile üretilen bilgi kullanıldığında kendi yöntemlerinin daha iyi çalıştığını ama çok daha uzun sürede hesaplama yaptığını belirtmişlerdir. Atasal rekombinasyon grafiği üreten yöntemleri kıyaslayan bir başka makalede (31) ise ARGweaver (24), Relate ve tsinfer + tsdate yöntemleri farklı açılardan kıyaslanmıştır, örneğin her genom bölgesi için hesaplanan zamanlardan birleşme zamanlarını ne kadar doğru hesapladığı. Bu kıyaslamalar simülasyon ile üretilen veriler üzerinden yapılmıştır. Bu çalışmanın sonunda, birleşme zamanlarının en iyi ARGweaver ile hesaplandığını belirtmekle birlikte, Relate'in tsinfer + tsdate'den daha doğru sonuç verdiğini söylemişlerdir. Ayrıca, en uygun yöntemi seçmek için girdi olarak verilecek sekanslar ve yapılacak analizler göz önünde bulundurulmalı sonucuna varmışlardır. Son olarak, Gao ve ark. (32), yaptıkları çalışmada Relate'in farklı açılardan performansını değerlendirmişlerdir. Yine 1000 Genom veri seti kullanarak TNP'lerin alel yaşlarını hesaplamışlardır. Bu sonuçlar ile, Relate üzerinden hesaplanan yaş sonuçlarında belirli sapmalar olabileceği belirtilmiştir.

Tüm bu değerlendirmeler ışığında, Relate hem güncel bir biyoinformatik araç hem de benzer amaçla kullanılan diğer araçlarla kıyaslandığında genel olarak daha başarılı olduğundan dolayı bu tez çalışmasında jenealoji üzerinden alel yaşı hesaplama amacı ile kullanılmıştır.

### 2.2.2. Alel Yaşı Hesaplaması için Modern ve Antik Birey Kullanımı

Tek Nükleotit Polimorfizmlerinin (TNP) alel yaşları hesaplanırken sadece modern örnekleri içeren veri seti kullanmak bir seçenektir. Ancak, antik genom verisi çalışmaya dahil edildiğinde, daha iyi sonuçlar elde edilebilir. Popülasyon parametreleri modern örnekler kullanılarak tahmin edildiği zaman, çalışma temelde popülasyonların demografik tarihleri hakkında tahminler üzerinden ilerler (22). Öte yandan, çalışmada antik örneklerin bulunması popülasyonların tarihleri hakkında fikir edinmemize yardım eder. Dahası, antik genomlar demografik olaylar hakkında da daha çok bilgi sahibi olmamızı sağlarlar. Bu sayede de bu olaylara dayanarak yaptığımız analizlerin sonuçları daha doğru bulunabilir (22). Sonuç olarak, popülasyon genetiği çalışmalarına antik veri seti eklemek daha iyi sonuçlar almak için mantıklı bir seçim olarak kabul edilebilir. Bu çalışmada, Anadolu'dan 6 Antik 16 Modern birey DNA'sı ve 1000 Genom Projesi bireylerinden bir alt grup kullanıldı. Bu bireyler ile Relate (3) biyoinformatik aracı üzerinde yukarıda bahsedilen üç otoinflamatuvar hastalık ile ilişkili 47 TNP için alel yaşı hesaplama analizi yapıldı. Bu sayede bu 3 nadir otoinflamatuvar hastalığın tarihi ve etimolojisi hakkında daha fazla fikir sahibi olabilmek planlandı.



### 3. GEREKÇE VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, 3 nadir otoinflamatuvar hastalıkla ilgili TNP'lerin alel yaşları jenealoji temelli bir yöntemle hesaplanmış ve alel frekansları da hesaplanarak birlikte incelenmişlerdir. Tez önerisinde çalışmaya dahil edilmiş 4 otoinflamatuvar hastalıktan ikisi (Kriyopyrin ilişkili Periyodik Sendrom ve Hiperİmmünoglobulin D Sendromu) ilişkili TNP'ler veri setinde bulunmadığından çalışmadan çıkarılmışlardır. Buna ek olarak, Ailevi Akdeniz Ateşi ve TNF Reseptör ilişkili Periyodik Sendrom Hastalıklarının da ilişkili oldukları TNP'lerden bir miktarı çalışılan veride bulunmadığından dolayı çalışmadan çıkartılmış ve Ailevi Akdeniz Ateşinden 5, TNF Reseptör ilişkili Periyodik Sendrom Hastalığından 1 TNP ile çalışmaya devam edilmiştir. Çıkartılan TNP'lerden Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkili olanlardan özellikle 3'ü (rs28940580, rs61752717 ve rs28940579) bu hastalıkta sık görülen ve dolayısıyla önemli olan TNP'lerdendir. Bu sebeple, bu çalışmadaki veride bulunmasa dahi ileride yapılabilecek daha geniş ölçekli çalışmalarda bu TNP'lerin alel yaşlarının bulunması planlanmaktadır. Otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili daha çok alelin yaşlarını hesaplama ve bu sayede bu hastalıkların Anadolu'da ortaya çıkışları ile ilgili daha çok bilgi edinebilmek adına Behçet Hastalığı ile ilişkili TNP'ler çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Bu tez çalışmasının amacı, Anadolu için önemli olan belirli otoinflamatuvar hastalıklar ile ilişkili mutasyonların Anadolu bölgesinde ilk kez ne zaman görüldüğünü hesaplamak ve bu TNP'lerin yaşı hesaplanan popülasyondaki alel frekansları ile anlamlı bir korelasyonu olup olmadığını incelemektir. Bu TNP'lerin Anadolu'daki ortaya çıkış tarihlerinin belirlenebilmesi, ilişkili oldukları hastalıkların bu bölgedeki tarihi hakkında bilgi vereceğinden ve bu sayede ileriki çalışmalar için destekleyici olabileceğinden literatüre katkı sağlayacaktır. Buna ilaveten, bu yaşların, alellerin frekanslarıyla korelasyon halinde olup olmaması ve eğer korelasyon varsa bu korelasyonun yönü hastalıkların zaman içindeki muhtemel dağılımlarının sıklıkları ile ilişkileri hakkında bilgi verecektir. Bu nedenle, bu çalışmada planlanmış olan varış noktası, bu TNP'lerin alel yaşları ve frekanslarını biyoinformatik araçlar üzerinden hesaplayıp, aralarındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

### 3.1. Veri

Bu çalışmada hem modern hem de antik bireyler kullanıldı. İki gruptaki veriler de ileriki adımlardaki analizler için belirli hazırlık süreçlerinden geçtiler.

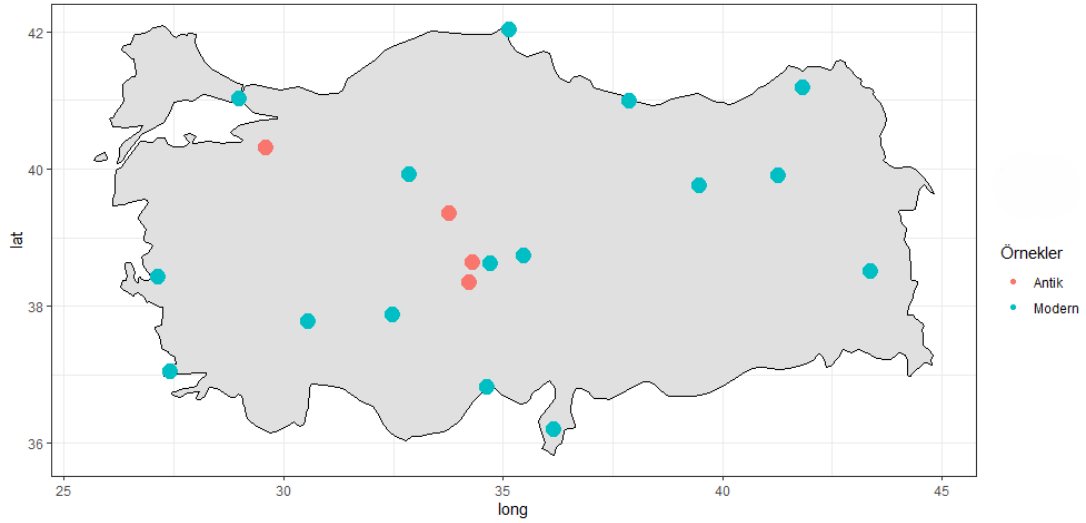
#### 3.1.1. Antik Örnekler

Tez çalışması planlamasında, Anadolu'dan 35 Antik örnek kullanılması planlanmıştı. Fakat, analizlere başlayınca 6 nispeten yüksek derinlikli (0,74 – 6,02) shotgun dizilenmiş antik örnek kullanılmasına karar verildi. Geri kalan bireyler ya 1'den düşük derinliğe sahipti ya da farklı dizilenmişti. Bu durumun sebebi temel olarak kullanılan bireylerin derinlikleridir. En başta dahil edilmiş örnekler çoğunlukla düşük derinliklere sahipti. Speidel (2021) (4) makalesinde, düşük derinlikli antik bireyler ile doğrudan jenealojilere dönüştürülemeyeceği belirtiliyor. Bu sebeple imputasyon uygulanmış halleri kullanıldı. Fakat, 35 antik bireyin tamamı kullanıldığında da 6 nispeten yüksek derinlikli antik birey kullanıldığında da aynı sayıda ilgilenilen TNP için yaş sonucu bulundu. Yaşı hesaplanabilen TNP sayısı değişmediğinden, daha az bireyle çalışılmış olsa da daha yüksek derinlik başlangıçlı bireyler kullanılarak daha doğru yaş sonuçları alınması hedeflenerek antik birey sayısı 6 olarak belirlenmiştir.

Bu 6 antik bireyden dördü (Ash128, Ash129 (33), Bar31 ve Bar8 (34)) erken neolitik dönemden, ikisi (MA2200 ve MA2213 (35)) geç neolitik dönemlerdendi. Bu bireylerin ön işleme Kıvılcım Başak Vural tarafından, imputasyonları ise Hande Çubukcu tarafından yapıldı. Anadolu'nun farklı bölgelerinden bireylerdi (Şekil 3.1.). İmputasyon yapılmış (Glimpse V2 (36) üzerinden 1000 Genom Projesi Faz 3 30X verisi (37) referans panel olarak kullanılarak) ve fazlanmış versiyonları bu çalışmada kullanıldı. Çoklu alelik olanları birleştirerek normalize etmek için BCFtools 1.14 (38) biyoinformatik aracı "norm" opsiyonu ile normalizasyon yapıldı.

### 3.1.2. Modern Örnekler

Hem Anadolu'dan hem de dünyanın diğer bölgelerinden modern örnekler kullanıldı. Anadolu'dan kullanılan örnekler, Alkan ve ark. (39) makalesindeki 16 modern Anadolu bireyiydi (Şekil 3.1.). İlk olarak veri GRCh 37 referans genomuna hizalanmış haldeydi. Kullanılan veri setinin geri kalanı GRCh 38 referans genomuna hizalanmış olduğu için Picard LifterVcf (40) biyoinformatik aracı kullanılarak Alkan ve ark. (39) verisi de GRCh 38 referans genomuna hizalandı. Daha sonra, alel yaşı hesaplamak için kullanılacak olan program Relate fazlanmış veri kullandığı için (3), bu veriler de Shapeit2 (41) kullanılarak fazlandı. Bu aşama ile modern Anadolu verisi analiz için hazır hale gelmiş oldu. Bunun dışında, yukarıda bahsedildiği gibi, dünyanın farklı bölgelerinden modern örnekler de çalışmaya dahil edildi. Bu amaç için 1000 Genom projesi GRCh 38 yüksek kapsamlı fazlanmış veri seti (42) kullanıldı. Bu veri setinde toplam 3202 birey bulunuyor fakat analize dahil edilen birey sayısı değiştirildi. Veri setinin içinden ilk olarak 698 birey üçlü aile grupları oldukları için çıkartıldı. Herhangi olası bir sapmanın önüne geçmek amacıyla yapıldı. Daha sonra, her popülasyondan (veri setinde toplam 26 popülasyon bulunuyor) 10 birey rastgele seçildi. Sonrasında, ilgilenilen TNP'lerin her genotipinden mümkün olduğu ölçüde bulunması amacı ile 10 birey daha eklendi. Sonuç olarak, 1000 genom veri setinden toplamda 270 birey çalışmaya dahil edilmiş oldu. Bu sayede, Anadolu bireyleri veri seti ile dengeli büyüklükte bir veri seti elde edilmesinin yanı sıra 1000 genom veri setinin bu büyüklüğü sayesinde daha hızlı ve verimli bir çalışma haline gelmiş oldu.



**Şekil 3.1.** Anadolu bireylerinin Türkiye üzerinde dağılımı.

### 3.2. Relate Biyoinformatik Aracı ile Alel Yaşı Hesaplama

Jenealoji ağaçlarını oluşturmak için modern Anadolu bireyleri bir grup, 1000 genom alt küme veri seti ve antik Anadolu örnekleri ayrı bir grup olarak çalışıldı. Bu durumun sebebi Modern Anadolu ve Antik Anadolu veri setleri birlikte çalışıldığında ilgilenilen TNP'lerden çok daha azı için yaş sonucu bulunmasıdır. Bu durumun denemesi 16. kromozom üzerinden yapılmıştır. İleride bulgular kısmında bahsedileceği üzere bu kromozomda ilgilenilen 7 TNP vardır. Modern Anadolu ve Antik Anadolu ayrı ayrı çalışıldığında, bu 7 TNP'den 3 tanesi için yaş sonucu hesaplanabilmiştir. Öte yandan bu iki veri seti birlikte çalışıldığında yalnız bir tanesi için (rs61732874) yaş sonucu elde edilebilmiştir ve hatta o da 0 olarak bulunmuştur. Bu sebeple, Modern Anadolu ve Antik Anadolu'nun iki ayrı grup olarak çalışılmasına karar verilmiştir.

Relate, seçim kat sayısı, alel yaşı veya popülasyon birleşme oranı gibi birçok popülasyon genetiği istatistiğini jenealoji ağaçları üzerinden hesaplayan bir biyoinformatik araçtır (3). Bu çalışmada, odak noktası alel yaşı hesaplama değildir. Alel yaşı hesaplamak için öncelikle jenealoji ağaçları inşa eden bu araç tüm genom verisi içindeki haplotip bilgisini kullanır. Oluşturduğu ağaç topolojisi üzerinden belirli parametreler ile ilgili sonuç üretir. Bu süreç temelde üç adımdan oluşur. Bu amaç için

Saklı Markov Modeli (İng. Hidden Markov Model (HMM)) kullanılır. Veri seti içindeki haplotipler kullanılarak yeni bir haplotip üretilir. Bu işlem boyunca yanlış eşleşmelere izin verilir ki bunlar da rekombinasyon olaylarını temsil eder. Daha sonrasında, bir uzaklık matrisi üretilir. Bu matrisler her genetik pozisyon için üretilir ve sonrasında (örneğin jenealoji ağacı oluşturmak için) kullanılır. Ağaçlar oluşturulduktan sonra bu ağaçların dallarına mutasyonlar haritalandırılır. Her bir mutasyon yalnızca bir dalda bulunacak şekilde yerleştirilir. Yalnız, tekrarlayan mutasyonlar gibi durumlar olduğunda bu şart sağlanamayabiliyor. Hangi TNP'lerin tek dala yerleştirilemediği sonuç dosyasından takip edilebiliyor. Mutasyonların yaşları da bu şekilde belirlenmiş olur. Dalın üst ve alt nodları mutasyon yaşının alt ve üst sınırlarını oluşturur. Bu sayede yaşlar bir aralık olarak tahmin edilmiş olur (3).

Relate'in makalesinde (3) kullanılan veri seti ve iş akışı tekrar edilerek bu çalışmada takip edilecek adımlar kesinleştirildi. Bu amaçla ilk olarak bahsedilen makalede kullanılmış olan 1000 Genom veri seti VCF dosyaları indirildi. Sonrasında hem makalede (3) hem de Relate Github sayfasında (43) bulunan yönergeler takip edilerek makalenin orijinal sonuçlarına en yakın sonuçlar elde edilmeye çalışıldı. Bunu sağlayabilmek için farklı parametre opsiyonları denendi ve adımlar farklı sıralarda çalışıldı. Bu amaç için Relate makale sonuçlarından rastgele bir TNP'nin FIN popülasyonundaki yaş sonucu ile farklı parametreler deneyerek yine 1000 Genom verisi üzerinden hesapladığımız yaş sonuçları karşılaştırıldı. Denenen farklı uygulamalar birden fazlaydı. İlk olarak, verideki tüm popülasyonlar kullanılarak yaş hesaplaması yapıp karşılaştırıldı. Daha sonrasında, bu sonuçlara farklı bir uygulama yapmadan yalnızca FIN popülasyonu için olan sonuçlar veriden çekildi. Sonrasında kararlaştırılan opsiyonlar asıl veriye uygulandı. Başka bir denemede yine tüm popülasyonlar için yaş hesaplaması yaptıktan sonra, efektif popülasyon büyüklüğünü yine tüm popülasyonlar için hesaplanıp yeni yaş sonuçları oluşturuldu. Ardından bu çıktı içinden FIN popülasyonu için yaş sonuçları çekildi. Ardından bu işlemler, girdi olarak verilen genomik maske sıkı maskeden gevşek maskeyle değiştirilerek denendi. Bir başka denemede, benzer adımlar tüm veriyi dahil etmeden, yalnızca Avrupa popülasyonları dahil edilerek denendi. "Annot" dosyası ya da "thread" parametresi

verilip verilmeden denendi. Toplu oluşturulan yaş sonuçlarından ilk olarak FIN popülasyonu için yaş sonuçları çekilip, sonrasında bu küçük popülasyon sonuçları için ayrı olarak efektif popülasyon büyüklüğü hesaplanarak denendi. Bu yolla, bu ve benzeri farklı parametre ve adım sırası uygulamaları arasından, makalede bulunan yaş sonucuna en yakın sonucu verdiği düşünülen ve ileride anlatılacak adımlar uygulanarak yaş sonucu hesaplaması yapılmasına karar verildi.

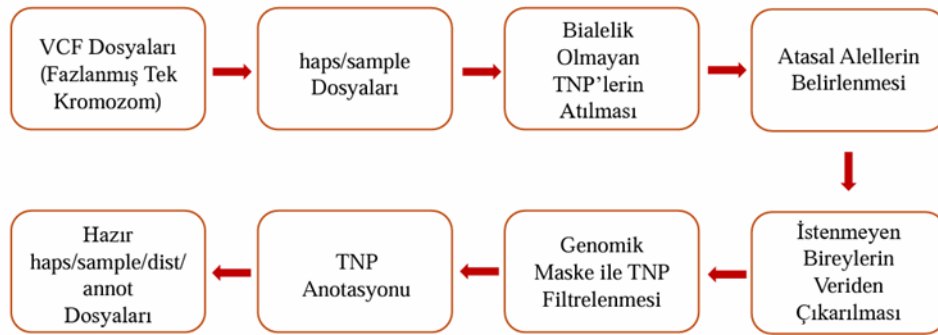
Çalışmanın ana kısmı Anadolu popülasyonları için önemli olan 3 otoinflamatuvar hastalıkla ilişkili TNP'lerin Anadolu'daki yaşlarının Relate kullanılarak hesaplanmasıdır. Çalışmaya dahil edilmiş olan TNP'ler Tablo 3.1'de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Üç otoinflamatuvar hastalık ile ilişkili TNP'ler.

HASTALIKLAR	İLİŞKİLİ GEN/LER	TNP'LER
AAA	MEFV (7)	rs104895085 (44) rs104895081, rs104895094, rs61732874, rs104895127 (45)
TRAPS	TNFRSFA1 (7)	rs4149584 (46)
Behçet Hastalığı	IL12RB2, IL23R, IL10, IL1A, IL1B, TFCP2L1, STAT4, CCR1, CCR3, IL12A-AS1, IL12A, ERAP1, HLA-A, HLA-B, MICA, HLA-C, IFNGR1, RIPK2, İntergenik (LNCAROD/DKK1), ADO, EGR2, İntergenik (JRKL/ CNTN5), KLRC4, LACC1, IRF8, FUT2, İntergenik (CEBPB/PTPN1)	rs10889664, rs11117433, rs12220700, rs12525170, rs1495965, rs1518110, rs1518111, rs1660760, rs17006292, rs17482078, rs17753641, rs17810546, rs1800871, rs1874886, rs2087726, rs2121033, rs2121034, rs2230801, rs224127, rs2442736, rs2617170, rs2848479, rs2848713, rs3024490, rs3783550, rs4896243, rs4947296, rs4959053, rs6660226, rs681343, rs7203487, rs7574070, rs7616215, rs76830965, rs7770216, rs79556279, rs897200, rs913678, rs924080, rs9260997, rs9266490 (47)

### 3.2.1. Girdi Dosyalarının Hazırlanması

Kullanılan biyoinformatik araç girdi dosya formatı haps/sample formatı olduğundan, ilk adım olarak Varyant Çağrı Formatı (İng. Variant Calling Format (VCF)) dosyaları bu formata çevrildi. Bu adım da Relate 'in kendi içindeki fonksiyonu üzerinden yapıldı. Sonrasında, dosyalar jenealoji ağacı oluşturulacak son haline gelmeleri için bazı hazırlık aşamalarından geçirildi. Bu aşamalar da yine Relate 'in kendi içindeki "PrepareInputFiles.sh" ile yapıldı. Bu kod parçacığı sayesinde ilk olarak bialelik olmayan TNP'ler veriden atıldı. Relate'in kendi makalesinde kullanıldığı gibi insan GRCh 38 atasal referans genomu kullanılarak atasal aleller belirlendi. Veriden atılması planlanmış olan 1000 Genom bireyleri ve 29 Antik birey çıkartıldı. Genomik maske kullanılarak bu maskedeki kalite filtresini geçememiş düşük kalite TNP'ler veriden filtrelendi. Filtrelenerek atılmış TNP sayısı her kromozom için farklılık gösterdi. Son olarak, birey bilgilerini içeren bir dosya ve atasal referans genomu kullanılarak ekstra bir anotasyon adımı uygulandı. Bu sayede girdi dosyaları alel yaşı hesaplama analizi için hazır hale gelmiş oldular.



Şekil 3.2. Relate girdi dosyası hazırlama adımları.

### 3.2.2. Alel Yaşı Hesaplama

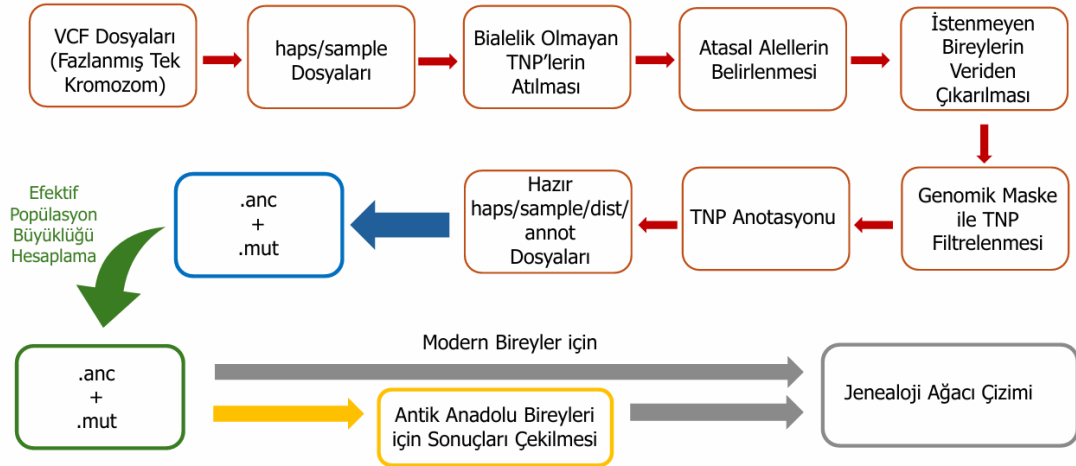
Hazırlanmış olan girdi dosyaları ile jenealoji ağaçları oluşturuldu. Bu amaç için, Relate biyoinformatik aracının "All" modu kullanıldı. Bu adımda belirli parametreler verildi. Bunlar, sabit bir efektif popülasyon büyüklüğü (30000) ve mutasyon hızıdır (Modern Anadolu örnekleri için her baz başına nesil başına  $1.25e-8$  (3) & Antik Anadolu örnekleri ve Modern 1000 genom örnekleri için her baz başına nesil başına

3e-9 (4)). Farklı mutasyon hızları, Relate'in kendi makalelerinde sadece modern ve modernle birlikte antik de kullandıklarında farklı değerler vermelerinden kaynaklıdır. Buna ek olarak, hazırlanan haps/sample dosyaları ile bazı ekstra dosyalar programa girdi olarak verildi. İki çalışma grubu için de hazırlanma adımında üretilmiş olan annot ve dist uzantılı dosyalar (ek anotasyon bilgilerini ve TNP'ler arası uzaklıkları içeren dosyalar (3) ile birlikte genetik harita dosyası (48) verildi. Bu genetik harita TNP'lerin pozisyonlarını ve rekombinasyon hızlarını içeren ve birey cinsiyetleri için değişmeyen bir dosyadır. Fakat, antik örneklerle çalışılan gruba girdi olarak farklı bir dosya daha verildi. Bu dosya kullanılan bireylerin yaşını içeriyordu. Bu sayede, program verilen örneklerin modern değil antik olduklarını anlayabildi. Bu aşamanın sonunda, iki farklı dosya elde edilmiş oldu. Bu dosyalar anc ve mut uzantılı dosyalardır. Anc uzantılı dosyada ileriki aşamalarda jenealoji ağacını görsel hale getirmek için gerekli olan bilgiler bulunmaktadır. Mut dosyasında ise TNP'ler ile ilişkili bilgiler bulunmaktadır. Bu bilgilerden bizim için asıl önemli olan alel yaşı bilgisiydi. Her bir TNP için alel yaşı bir aralık olarak jenerasyon üzerinden veriliyor. Alel mutasyonunun haritalandığı dalın alt ve üst sınırlarının yaşları bu aralığı oluşturmaktadır. Bu sayede bu aşamada alel yaşı hesaplanmış oldu. Fakat, popülasyon ve alel yaşları hakkında daha iyi bilgi sahibi olabilmek adına bir analiz daha uygulandı.

Yukarıda bahsedildiği gibi, ilk başka sabit bir popülasyon büyüklüğü verilerek alel yaşları hesaplanmıştı. Asıl efektif popülasyon büyüklüğünü hesaplamak ve bu sayede yeni ve daha doğru alel yaşları elde etmek için Relate'in "EstimatePopulationSize.sh" kodu dosyalara uygulandı. Mutasyon oranı, anc/mut dosyaları ve popülasyon etiketleri içeren dosya girdi dosyaları olarak verildi. Bu adımın sonunda, birçok dosya ile birlikte yeni anc/mut dosyaları elde edildi. Modern Anadolu popülasyonu tek başına bir grup olarak çalışıldığı için bu adımla birlikte tamamlanmış oldu. Öte yandan, Antik Anadolu ve 1000 genom alt kümesi birlikte çalışılmıştı. Bu grubun içinden yalnızca Antik Anadolu popülasyonuna ait sonuçları çekmek için bir adım daha uygulandı. Relate "SubTreesForSubpopulation" modu kullanılarak yalnızca Antik Anadolu için yeni anc/mut dosyaları üretildi. Girdi dosyaları olarak anc/mut dosyaları ile birlikte popülasyon etiketlerini içeren dosya verildi.



Relate biyoinformatik aracı üzerinden alel yaşı hesaplamak için uygulanan adımların tamamı Şekil 3.3.'te görülebilir.



**Şekil 3.3.** Relate biyoinformatik araç adımları.

### 3.2.3. Alel Yaşları Hesaplanmış TNP'ler için Jenealoji Ağacı Çizme

Alel yaşları hesaplanmış olan TNP'lerin jenealoji ağaçları görsel bir hale getirildi. Bu amaç için Relate içindeki "TreeViewMutation.sh" kodu kullanıldı. Popülasyon etiket dosyası, anc/mut dosyası ve haps/sample dosyaları verildi. Ek olarak, ilgilenilen TNP'nin genetik lokasyonu verildi. Her bir TNP için ayrı ayrı çizildiler çünkü her bölge için ayrı bir jenealoji ağacı oluşturulmuştu. Kullanılan bu kod ile alternatif alel taşıyan dallar kırmızı ile işaretlendi.

### 3.3. Frekans Hesaplama

Bu tez çalışmasının son adımı olarak ilgilenilen TNP'lerin alel frekansları PLINK 2.0 (49) üzerinden hesaplandı. PLINK, veri analizi yapmak ve veri istatistikleri oluşturmak gibi fonksiyonları olan bir biyoinformatik araçtır. Bu adım ile, ilgilenilen TNP'ler hakkında daha derin bilgi sahibi olmak amaçlandı. Hesaplanan alel yaşları ile birlikte analiz edildiklerinde, popülasyon ve mutasyonlar hakkında daha anlamlı bilgiler verebileceği düşünüldü. Bu amaçla, R programlama dili kullanılarak, Pearson ve Spearman korelasyon testleri yapılarak aralarında bir bağlantı olup olmadığı değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Alel Yaşları

Üç otoinflamatuvar hastalık ile ilişkili toplam 47 TNP analiz edildi. TNP'lerin tamamı veri setinde bulunuyordu. Jenealoji ağaçları oluşturulduktan sonra, mutasyonlar bu ağaçların dallarına haritalanarak yaşları belirlendi.

Bu analizin sonunda, Modern Anadolu veri seti için 24 TNP'nin yaş sonuçları hesaplanmış oldu. Antik Anadolu veri seti için ise, 2 TNP'nin yaş sonucu hesaplandı (Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** İlgilenilen TNP'lerin jenerasyon cinsinden alel yaş sonuçları.

TNP ID	Modern Anadolu Örnekleri	Antik Anadolu Örnekleri	1000G Alt Kümesi ve Antik Anadolu Örnekleri	İlişkili Hastalık	Relate Makale Sonuçları
<b>rs10889664</b>	0 - 0	X	X	BH	17371,8 - 25061,5 (TSI), 13341 - 21237,5 (IBS), 16599,1 - 29875,5 (CEU), 5344,42 - 21639 (GBR), 16074,9 - 33670,8 (FIN)
<b>rs11117433</b>	5721,52 - 11139	X	X	BH	4812,54 - 50471,4 (CEU), 4530,96 - 35028,3 (FIN), 2511,82 - 52677,3 (GBR), 2100,82 - 45152,6 (IBS), 1918,65 - 25903,5 (TSI)
<b>rs12220700</b>	1750,28 – 2954,1	X	X	BH	3105,82 - 3984,08 (CEU), 6442,45 - 10355,7 (FIN), 4181,53 - 6130,7 (GBR), 2665,16 - 3919,09 (IBS), 4211,98 - 6345,43 (TSI)
<b>rs12525170</b>	X	X	X	BH	1366,73 - 10585,3 (CEU), 838,149 - 7849,27 (FIN), 1097,39 - 6538,59 (GBR), 962,396 - 12976,2 (IBS), 1043,35 - 8487,64 (TSI)
<b>rs1495965</b>	1965,24 – 4207	X	X	BH	20139,6 - 45659,7 (CEU), 25736,7 - 56417 (FIN), 23964,8 - 56186 (GBR), 17272,4 - 38727,2 (IBS), 26048,6 - 64671,1 (TSI)
<b>rs1518110</b>	6987,84 – 19656,7	X	X	BH	2490,33 - 12142,9 (CEU), 2496 - 18466,8 (FIN), 3920,31 - 16973,5 (GBR), 2405,39 - 7913,08 (IBS), 3449,23 - 15337,8 (TSI)

**Tablo 4.1. (Devam)** İlgilenilen TNP'lerin jenerasyon cinsinden alel yaş sonuçları.

<b>rs1518111</b>	6987,84 – 19656,7	X	X	BH	2490,33 - 12142,9 (CEU), 2496 - 18466,8 (FIN), 3920,31 - 16973,5 (GBR), 2405,39 - 7913,08 (IBS), 3449,23 - 15337,8 (TSI)
<b>rs1660760</b>	13632,6 – 27520,8	X	X	BH	6683,53 - 23624 (CEU), 3281,45 - 17852,8 (FIN), 7637,8 - 15024,4 (GBR), 3289,92 - 13790,1 (IBS), 4673,63 - 22347,9 (TSI)
<b>rs17006292</b>	X	X	X	BH	0-17859,8 (IBS), 0-16631.3 (TSI)
<b>rs17482078</b>	0 – 0	X	479,031 – 1811,39	BH	2492,61 - 12138,5 (CEU), 1598,22 - 6914,1 (FIN), 2510,81 - 11817,9 (GBR), 1595,77 - 10558,1 (IBS), 1483,69 - 24070,1 (TSI)
<b>rs17753641</b>	0 – 0	X	318,911 – 3551,35	BH	777,244 - 1566,18 (CEU), 577,795 - 908,196 (FIN), 727,418 - 1033,85 (GBR), 496,982 - 912,104 (IBS), 605,987 - 823,836 (TSI)
<b>rs17810546</b>	0 – 0	X	2811,53 - 27673	BH	741,552 - 1211,53 (CEU), 853,829 - 1383,05 (FIN), 904,715 - 1179,42 (GBR), 833,98 - 1240,93 (IBS), 818,746 - 1155,3 (TSI)
<b>rs1800871</b>	4432,06 – 10959,9	X	X	BH	2490,33 - 12142,9 (CEU), 2496 - 18466,8 (FIN), 3920,31 - 16973,5 (GBR), 2405,39 - 7913,08 (IBS), 3449,23 - 15337,8 (TSI)
<b>rs1874886</b>	0 – 0	X	X	BH	12994,6 - 217013 (CEU), 42759,9 - 210668 (FIN), 41698,9 - 234868 (GBR), 35906,1 - 225273 (IBS), 39240,1 - 238982 (TSI)
<b>rs2087726</b>	0 - 0	X	X	BH	4962,78 - 16303,7 (CEU), 5235,83 - 11720,9 (FIN), 5823,82 - 15539,6 (GBR), 3143,32 - 5811,01 (IBS), 4970,14 - 10185,8 (TSI)

**Tablo 4.1. (Devam) İlgilenilen TNP'lerin jenerasyon cinsinden alel yaş sonuçları.**

<b>rs2121033</b>	X	X	X	BH	5752,07 - 19498,5 (CEU), 3279,41 - 24813,1 (FIN), 5941,83 - 21795,9 (GBR), 1798,06 - 18913,8 (IBS), 5616,14 - 24957,2 (TSI)
<b>rs2121034</b>	2884,51 – 4394,2	X	X	BH	5358,67 - 31897,1 (CEU), 5137,01 - 28180,7 (FIN), 5852,54 - 27993,2 (GBR), 12200,1 - 33828 (IBS), 9016,91 - 30779,4 (TSI)
<b>rs2230801</b>	0 – 0	8258 – 29456,3	11646,3 – 29456,3	BH	1402,59 - 11346 (CEU), 1517,32 - 8924,81 (FIN), 1529,88 - 11238 (GBR), 1212,16 - 8923,24 (IBS), 981,871 - 11983,1 (TSI)
<b>rs224127</b>	1981,17 – 4132,59	X	X	BH	1715,16 - 15744,8 (CEU), 2617,06 - 24291,8 (FIN), 2237,15 - 27792,2 (GBR), 2321,1 - 21897,1 (IBS), 2342,47 - 20583,9 (TSI)
<b>rs2442736</b>	8452,31 – 19584,9	X	16007,8 – 55074,7	BH	X
<b>rs2617170</b>	6162,25 – 15486,3	X	X	BH	9651,13 - 27117,4 (CEU), 12870,2 - 36905,1 (FIN), 13074,1 - 34516,9 (GBR), 9748,61 - 29506,9 (IBS), 16269,2 - 42258,4 (TSI)
<b>rs2848479</b>	2124,57 – 3883,44	X	X	BH	18526,3 - 261278 (CEU), 22014,9 - 241080 (FIN), 18731,8 - 248516 (GBR), 23598,5 - 243432 (IBS), 18445,3 - 240709 (TSI)
<b>rs2848713</b>	X	X	X	BH	X
<b>rs3024490</b>	2311,11 – 9099,71	X	X	BH	2490,33 - 12142,9 (CEU), 2496 - 18466,8 (FIN), 3920,31 - 16973,5 (GBR), 2405,39 - 7913,08 (IBS), 3449,23 - 15337,8 (TSI)
<b>rs3783550</b>	981,452 – 1819,6	X	X	BH	2589,33 - 27414,1 (CEU), 1815,12 - 20100,3 (FIN), 3720,81 - 20500,2 (GBR), 5310,67 - 26705,3 (IBS), 14022,4 - 25457,1 (TSI)

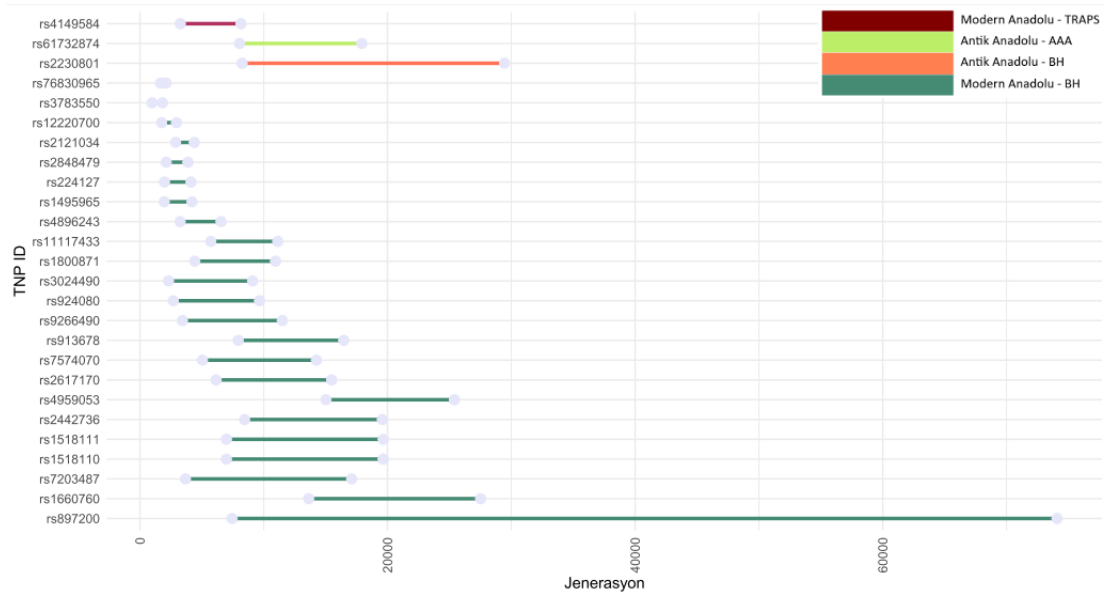
**Tablo 4.1. (Devam)** İlgilenilen TNP'lerin jenerasyon cinsinden alel yaş sonuçları.

<b>rs4896243</b>	3249,81 – 6559,67	X	X	BH	1964,84 - 6069,05 (CEU), 1534,49 - 2309 (FIN), 1387,22 - 2239,15 (GBR), 1190,04 - 1484,22 (IBS), 1161,28 - 1657,06 (TSI)
<b>rs4947296</b>	0 - 0	X	12997,6 - 55421	BH	2456,07 - 19763,2 (CEU), 2458,07 - 16576,1 (FIN), 3019,32 - 14014,9 (GBR), 1648,69 - 19822,6 (IBS), 2432,23 - 17504,2 (TSI)
<b>rs4959053</b>	15023,7 – 25403,6	X	11535,1 – 32497,4	BH	1366,73 - 10585,3 (CEU), 838,149 - 7849,27 (FIN), 1097,39 - 6538,59 (GBR), 962,396 - 12976,2 (IBS), 1043,35 - 8487,64 (TSI)
<b>rs6660226</b>	X	X	X	BH	11794,2 - 41752,3 (CEU), 12111,1 - 32530,4 (FIN), 15030,6 - 34406,5 (GBR), 6606,91 - 24776,6 (IBS), 12871,4 - 39990,7 (TSI)
<b>rs681343</b>	X	X	X	BH	5469,93 - 91923,6 (CEU), 7083,75 - 122148 (FIN), 3886,12 - 79161,3 (GBR), 7316,96 - 103818 (IBS), 2617,34 - 120923 (TSI)
<b>rs7203487</b>	3680,14 – 17105,9	X	X	BH	1041,69 - 1887,36 (CEU), 2025,11 - 13200,1 (FIN), 794,706 - 9245,04 (GBR), 1135 - 2627,01 (IBS), 2067,52 - 5883,74 (TSI)
<b>rs7574070</b>	5053 – 14257,8	X	X	BH	2244,01 - 40851,4 (CEU), 2196,54 - 43958,8 (FIN), 3086,59 - 41273,5 (GBR), 7606,11 - 39669,3 (IBS), 3495,77 - 41124,9 (TSI)
<b>rs7616215</b>	0 - 0	X	X	BH	5304,4 - 14012,2 (CEU), 4056,08 - 10733 (FIN), 5678,02 - 12187,8 (GBR), 3296,9 - 7525,28 (IBS), 3371,53 - 6036,09 (TSI)
<b>rs76830965</b>	1663,61 – 2109,96	X	X	BH	652,801 - 1387,6 (CEU), 581,67 - 875,375 (FIN), 601,982 - 950,618 (GBR), 442,059 - 727,696 (IBS), 627,37 - 985,509 (TSI)
<b>rs7770216</b>	X	X	X	BH	X

**Tablo 4.1. (Devam) İlgilenilen TNP'lerin jenerasyon cinsinden alel yaş sonuçları.**

<b>rs79556279</b>	X	X	X	BH	X
<b>rs897200</b>	7445,7 – 74080,4	X	X	BH	3180,29 - 79577,8 (CEU), 2321,36 - 72630,6 (FIN), 14550,9 - 64284,1 (GBR), 8746,82 - 80641 (IBS), 4765,46 - 73333 (TSI)
<b>rs913678</b>	7938,29 – 16471,3	X	X	BH	1805,62 - 5784,88 (CEU), 6498,37 - 15959,3 (FIN), 5393,95 - 7289,57 (GBR), 2667,9 - 4763,64 (IBS), 6176,14 - 14474,9 (TSI)
<b>rs924080</b>	2693,72 – 9667,94	X	X	BH	4331,15 - 18837,4 (CEU), 5398,44 - 25709,7 (FIN), 4691,56 - 18351,3 (GBR), 4570,44 - 21816,2 (IBS), 5804,61 - 21106,6 (TSI)
<b>rs9260997</b>	X	X	X	BH	X
<b>rs9266490</b>	3433,18 – 11502,2	X	X	BH	X
<b>rs104895081</b>	X	X	X	AAA	X
<b>rs104895085</b>	X	X	X	AAA	0 - 2875.27 (IBS)
<b>rs104895094</b>	X	X	X	AAA	193,589 - 365,063 (FIN), 0-475,664 (IBS), 0-259,68 (TSI)
<b>rs104895127</b>	X	X	X	AAA	X
<b>rs61732874</b>	0 – 0	8050 – 17929,8	10100,7 – 17929,8	AAA	284,134 - 373,732 (IBS), 0-449,925 (TSI)
<b>rs4149584</b>	3263,58 – 8160,29	X	X	TRAPS	649,392 - 1339,29 (CEU), 190,988 - 1419,18 (FIN), 0-1553,53 (GBR), 687,627 -1324,92 (TSI)

Yaş sonuçları aralık olarak ifade edilmiştir. Bu aralık mutasyonun ortaya çıktığı zaman diliminin üst ve alt sınırlarını belirtir. Yaşlar jenerasyon cinsindedir. “X” şeklinde ifade edilmiş olanlar alel yaşları hesaplanamamış olan TNP’lerdir. Hesaplamalar yapılırken jenerasyon uzunluğu olarak Relate biyoinformatik aracının varsayılan değeri olan 28 kullanılmıştır (43). Bu değer, efektif popülasyon büyüklüğü hesaplama ve ağaçların görselleştirilmesi gibi adımlarda kullanılmaktadır. Genel olarak çalışmalarda kullanılan ortalama jenerasyon uzunluklarından biridir (50). Relate makalesinin kabul ettiği değer de bu olduğundan dolayı bu çalışmada bu şekilde kullanılmıştır. Kullanılan aracın orijinal makalesinde (3), nötral mutasyonlar için alel yaşının hesaplanan aralığın üst ve alt sınırlarının ortalaması olarak kabul edilebileceği belirtiliyor. Bu çalışmada ilgilenilen TNP’ler hastalıklarla ilişkili olduklarından dolayı, nötral oldukları söylenemez, aksine zararlı olarak düşünülebilir. Bu sebeple, bu mutasyonların ortaya çıktıkları asıl zaman, üst ve alt sınırların ortalamasından daha günümüze yakın şeklinde düşünülebilir. İlgili TNP’lerin yaş aralıkları Şekil 4.1.’de görülebilir.

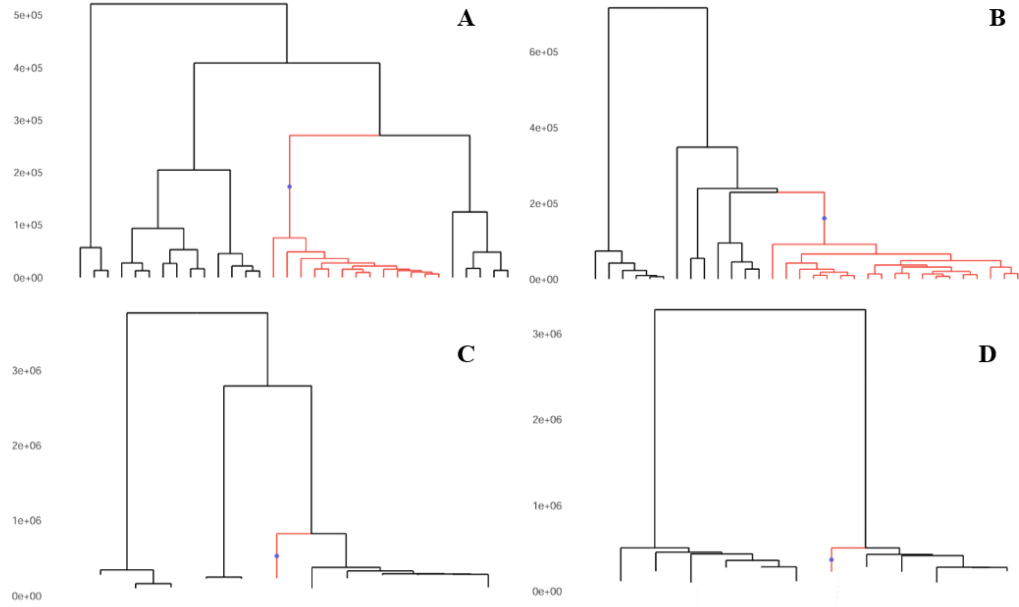


**Şekil 4.1.** Alel yaşı hesaplanmış olan TNP’lerin yaş aralık grafiği.



## 4.2. Jenealoji Ağaçları

Yaş sonucu hesaplanmış olan her bir TNP için (toplamda 26), bir jenealoji ağacı çizilmiştir. Kırmızı dallar, alternatif alelin taşındığı soyu göstermektedir (43). Modern ve Antik Anadolu için ikişer tane jenealoji ağacı Şekil 4.2.'de görülebilir.



**Şekil 4.2.** 4 TNP için jenealoji ağaçları. Y eksenı yılları, kırmızı ile işaretli dallar ise yaş hesaplanmış alelin görüldüğü dalları göstermektedir.

Yukarıdaki şekil 4.2.'te görülen her bir jenealoji ağacı ayrı bir TNP için çizilmiştir. Şekil 4.2. A kısmında verilen ağaç, Modern Anadolu popülasyonunda Behçet Hastalığı ile ilişkili TNP rs924080'nin jenealoji ağacıdır. B kısmında verilen ağaç, Modern Anadolu popülasyonunda TRAPS ile ilişkili TNP rs4149584'nin ağacıdır. C kısmında verilen ağaç, Antik Anadolu popülasyonunda Behçet Hastalığı ile ilişkili TNP rs2230801'nin ağacıdır. Son olarak D kısmında verilen ağaç, Antik Anadolu popülasyonunda AAA ile ilişkili TNP rs61732874'nin ağacıdır. Oluşturulan jenealoji ağaçlarının tümü EK-4'ten incelenebilir.

### 4.3. Frekanslar

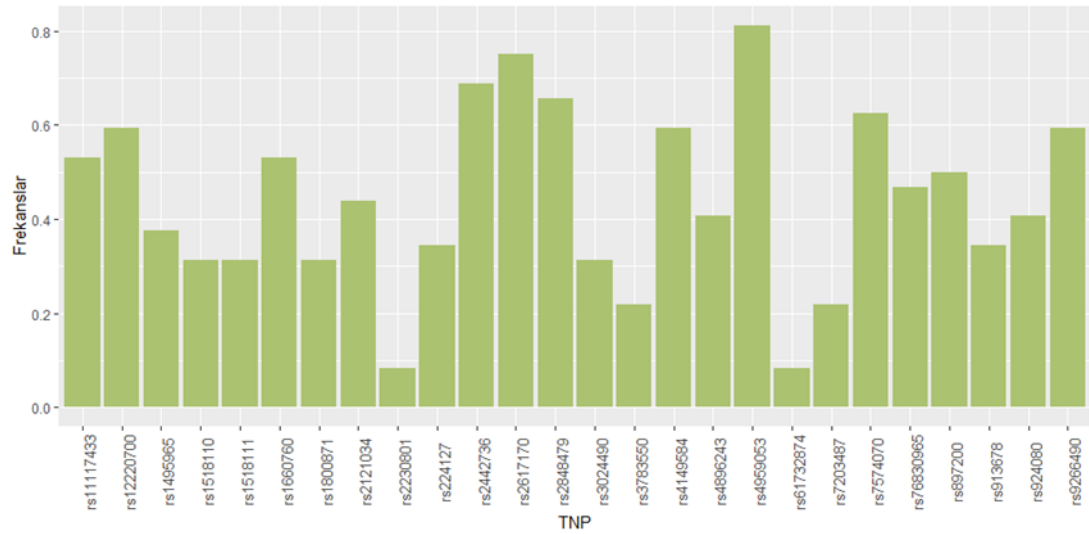
Çalışma kapsamında, her bir TNP için alel frekansı hesaplanmıştır. Bu aşamanın amacı hem veriyi daha iyi anlayabilmek ve bu sayede daha doğru yorumlar yapabilmek hem de frekanslar ve alel yaşları arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığını görmektir. TNP'lerin alternatif alel frekansları aşağıda (Tablo 4.2.) görülebilir. Bu frekans tablosunda "X" ile gösterilen TNP'ler ilgili veride bulunmadığından dolayı frekansı hesaplanamamış ve bu şekilde belirtilmiştir. Buna ek olarak, çalışma için kullanılan veri seti az sayıda Anadolu bireyi kapsadığından ve hem Anadolu hem de tüm dünya için ilgilenilen alellerin frekansını görmenin iyi olacağı düşünülmüştür. Bu amaçla, hem Türkiye'den daha fazla bireyi içeren TÜSEB (51), hem 1000 Genom (verideki tüm dünya popülasyonları) Antik Anadolu bireyinin frekansları dahil edilmiştir (Tablo 4.3.).

**Tablo 4.2.** İlgilenilen TNP'lerin Modern Anadolu (16 Birey) ve Antik Anadolu'daki (6 Birey) alternatif alel frekansları.

TNP ID	Kromozom	Pozisyon	Modern Anadolu Örneklerinde Frekans	Antik Anadolu Örneklerinde Frekans
rs10889664	1	67169792	0,625	0,416667
rs11117433	16	85985910	0,53125	0,0833333
rs12220700	10	62801746	0,59375	0,5
rs12525170	6	31131984	0,15625	0
rs1495965	1	67287825	0,375	0,75
rs1518110	1	206771516	0,3125	0,75
rs1518111	1	206771300	0,3125	0,75
rs1660760	10	52394860	0,53125	0,333333
rs17006292	2	121261187	X	0
rs17482078	5	96783162	0,40625	0
rs17753641	3	159929885	0,46875	0
rs17810546	3	159947262	0,75	0
rs1800871	1	206773289	0,3125	0,75
rs1874886	3	160011868	0,34375	0,25
rs2087726	3	46166818	0,78125	0,9
rs2121033	13	43900916	0,5625	0,25
rs2121034	13	43899730	0,4375	0,25

**Tablo 4.2. (Devam)** İlgilenilen TNP'lerin Modern Anadolu (16 Birey) ve Antik Anadolu'daki (6 Birey) alternatif alel frekansları.

rs2230801	8	89772751	0,53125	0,0833333
rs224127	10	62701513	0,34375	0,75
rs2442736	6	31378844	0,6875	0
rs2617170	12	10408358	0,75	0,666667
rs2848479	11	98216871	0,65625	0,5
rs2848713	6	31416702	0,5625	0,166667
rs3024490	1	206771966	0,3125	0,75
rs3783550	2	112775308	0,21875	0,833333
rs4896243	6	137193653	0,40625	0,583333
rs4947296	6	31090401	0,53125	0
rs4959053	6	31131800	0,8125	0
rs6660226	1	67278918	X	0,583333
rs681343	19	48703205	0,71875	0,0833333
rs7203487	16	85983088	0,21875	0,916667
rs7574070	2	191145762	0,625	0,416667
rs7616215	3	46164194	0,75	0,9
rs76830965	3	159919889	0,46875	0
rs7770216	6	31372834	X	0
rs79556279	6	31362069	X	0
rs897200	2	191153045	0,5	0,416667
rs913678	20	50338887	0,34375	0,166667
rs924080	1	67294457	0,40625	0,583333
rs9260997	6	29995539	0,84375	0
rs9266490	6	31372381	0,59375	0
rs104895081	16	3254268	X	0
rs104895085	16	3243529	X	0
rs104895094	16	3243403	X	0
rs104895127	16	3254342	X	0
rs61732874	16	3243257	0,65625	0,0833333
rs4149584	12	6333477	0,59375	0



**Şekil 4.3.** Yaşı hesaplanan TNP'lerin alel frekansları.

**Tablo 4.3.** İlgilenilen TNP'lerin TÜSEB ve 1000 Genom verilerindeki ve 35 Antik bireydeki frekansları.

TNP ID	Pozisyon	35 Antik Anadolu Bireyinde Frekans	TÜSEB Frekans	1000 Genom Frekans
rs10889664	67169792	0.426471	0.35	0.323
rs11117433	85985910	0.0882353	0.108	0.104
rs12220700	62801746	0.5	0.412	0.261
rs12525170	31131984	0.0285714	0.11	0.093
rs1495965	67287825	0.661765	0.485	0.534
rs1518110	206771516	0.683333	0.711	0.426
rs1518111	206771300	0.683333	0.712	0.427
rs1660760	52394860	0.323529	0.389	0.608
rs17006292	121261187	0.0142857	0.011	0.048
rs17482078	96783162	0.142857	0.107	0.101
rs17753641	159929885	0.0142857	0.053	0.028
rs17810546	159947262	0.0142857	0.073	0.040
rs1800871	206773289	0.683333	0.706	0.435
rs1874886	160011868	0.205882	0.328	0.321
rs2087726	46166818	0.75	0.661	0.652
rs2121033	43900916	0.279412	0.296	0.315
rs2121034	43899730	0.279412	0.294	0.314
rs2230801	89772751	0.114286	0.09	0.064
rs224127	62701513	0.727273	0.548	0.320
rs2442736	31378844	0.0285714	0.208	0.144
rs2617170	10408358	0.720588	0.647	0.557
rs2848479	98216871	0.5	0.426	0.439

**Tablo 4.3. (Devam)** İlgilenilen TNP'lerin TÜSEB ve 1000 Genom verilerindeki ve 35 Antik bireydeki frekansları.

<b>rs2848713</b>	31416702	0.0571429	0.186	0.081
<b>rs3024490</b>	206771966	0.683333	0.706	0.438
<b>rs3783550</b>	112775308	0.80303	0.689	0.380
<b>rs4896243</b>	137193653	0.482759	0.618	0.274
<b>rs4947296</b>	31090401	0.0285714	0.13	0.102
<b>rs4959053</b>	31131800	0.0285714	0.111	0.093
<b>rs6660226</b>	67278918	0.546875	0.383	0.370
<b>rs681343</b>	48703205	0.272727	0.492	0.322
<b>rs7203487</b>	85983088	0.84375	0.859	0.102
<b>rs7574070</b>	191145762	0.545455	0.575	0.506
<b>rs7616215</b>	46164194	0.75	0.661	0.652
<b>rs76830965</b>	159919889	0.0142857	0.053	0.028
<b>rs7770216</b>	31372834	0.0294118	0.29	0.315
<b>rs79556279</b>	31362069	0.0294118	0.16	0.05
<b>rs897200</b>	191153045	0.545455	0.571	0.501
<b>rs913678</b>	50338887	0.322581	0.381	0.395
<b>rs924080</b>	67294457	0.530303	0.384	0.396
<b>rs9260997</b>	29995539	0	0.864	0.932
<b>rs9266490</b>	31372381	0.0294118	0.29	0.315
<b>rs104895081</b>	3254268	0	0.002	0.000199680511182109
<b>rs104895085</b>	3243529	0	X	0.000199680511182109
<b>rs104895094</b>	3243403	0	0.007	0.002
<b>rs104895127</b>	3254342	0	X	0.000199680511182109
<b>rs61732874</b>	3243257	0.0142857	0.004	0.002
<b>rs4149584</b>	6333477	0	0.012	0.006

Son olarak, Gerekçe ve Yöntem kısmında belirtildiği üzere, ilgilenilen hastalıklar ile ilişkili olan ve çalışmaya dahil edilmesi planlanan TNP'lerden bir kısmı çalışılan veride bulunmadıklarından dolayı analizden çıkartılmışlardı. Bu TNP'lerin daha çok birey içeren ve Kıvılcım Başak Vural tarafından imputasyon uygulanmış Antik Anadolu veri setinde ve TÜSEB veri tabanında (51) frekansları incelenmiştir.

**Tablo 4.4.** Çalışmadan çıkartılan TNP'lerin geniş Antik Anadolu bireylerinde ve TÜSEB veri tabanında frekansları.

TNP ID	İlişkili Hastalık	Daha Geniş Antik Anadolu Veri (61 Birey) Seti Frekans	TÜSEB Frekans
rs1050502	BH	X	0,133
rs104895076	AAA	X	X
rs104895079	AAA	X	0,002
rs104895083	AAA	X	0,002
rs104895091	AAA	X	X
rs104895093	AAA	X	X
rs104895097	AAA	X	0,003
rs104895105	AAA	X	X
rs28940578	AAA	X	X
rs28940579	AAA	0	0,02
rs28940580	AAA	X	0,005
rs61752717	AAA	0	0,017
rs104895217	AAA	X	X
rs104895218	TRAPS	X	X
rs104895219	TRAPS	X	X
rs104895220	TRAPS	X	X
rs104895221	TRAPS	X	X
rs104895222	TRAPS	X	X
rs104895223	TRAPS	X	X
rs104895225	TRAPS	X	X
rs104895228	TRAPS	X	X

## 5. TARTIŞMA

Bu tez çalışması kapsamında, 292 yayınlanmış (6 antik ve 286 modern) örnek kullanılarak 3 nadir otoinflamatuvar hastalıkla ilişkili TNP için alel yaş tahmini yapıldı. Çalışılan hastalıklar Anadolu bölgesi için önemli olduklarından, bu TNP'lerin yaşları bu bölge için hesaplanmış oldu. Bu yaş hesaplamaları hastalıkların bu bölgedeki tarihlerini daha iyi anlamaya yarayabilir. Hastalıkların bir bölgedeki tarihlerini anlamak, özellikle Anadolu için, hastalığın ilerleyişini ve etiyolojisini anlamaya yardımcı olabilir. Bunun sebebi, bu hastalıkların nadir hastalıklar olmasına rağmen Anadolu'da sık rastlanıyor olmasıdır. Örneğin, Behçet Hastalığı Anadolu'da dünyanın diğer birçok kısmına kıyasla çok daha fazla görülüyor (17).

### 5.1. Alel Yaşları

Toplam 47 TNP içinden 26 TNP için alel yaşı hesaplanmış oldu. Yaşı hesaplanamayan TNP'ler de veride vardı. Bu bölgeler için alel yaşı üretilmemesinin sebebi, Relate'in o aleli veriden filtrelemesi veya o bölgenin jenealoji ağacında tek bir noktaya haritalanamaması gibi farklı durumlardır. Her bir genom bölgesi için bir jenealoji ağacı oluşturduğundan, toplamda 26 jenealoji ağacı da çizildi. Bu çalışmada kullanılan biyoinformatik araç Relate ile TNP'lerin Anadolu'daki yaş hesaplamaları ilk kez yapıldı. Bu TNP'lerin bir kısmı modern örnekler kullanılarak hesaplanırken bir kısmı da antik örnekler kullanılarak hesaplandı. 24 TNP'nin alel yaş hesaplaması için modern örnekler üzerinden hesaplandı. Bunlardan 23'ü Behçet Hastalığı ile ilişkiliyken 1 tanesi (rs4149584) TRAPS ile ilişkilidir. TRAPS ile ilişkili bir mutasyonun alel yaşı Anadolu'da ilk defa bu çalışma ile hesaplanmıştır.

Geri kalan 2 tanesinin (rs2230801 & rs61732874) yaş sonucu Antik DNA (aDNA) kullanılarak hesaplandı. rs2230801 Behçet Hastalığıyla ilişkili bir TNP'dir. rs61732874 ise Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkili bir TNP'dir. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığıyla ilişkili farklı iki TNP için alel yaşı daha önce bir makalede hesaplanmıştır (52). Bu makalede 2313 Türk birey genomu kullanılmıştır ve yaş sonuçları 2192 (rs28940579 için) ve 2108 (rs61752717 için) olarak bulunmuştur. Bu tez çalışmasında

ise farklı bir TNP (rs61732874) için yaş sonucu bulunmuş, bu sayede literatüre yeni bir katkı sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda rs61732874 TNP'si için yaş sonucu 8050 – 17929,8 jenerasyon olarak bulunmuştur. Jenerasyon uzunluğu 28 yıl olarak kabul edildiğinde bu aralık 225400 – 502034,4 olmaktadır. Bu sonuca dayanarak, AAA ile ilişkili alellerin ortaya çıkışının önceden tahmin edilenden daha eski olabileceği söylenebilir.

Antik örnekler üzerinden hesaplanan alel yaşları önemlidir çünkü antik veriler popülasyon ve hastalıkların tarihi hakkında daha fazla bilgi taşırlar.

### **5.1.1. Modern ve Antik Örneklerde Yaş Sonuçları**

Antik örnekler kullanılarak yaşları hesaplanmış olan iki TNP'nin alel yaşları modern örnekler kullanılarak hesaplandığında ortaya başka bir sonuç çıkıyor. Bu iki TNP için antik örneklerde yaş belirli bir aralık olarak bulunuyor olmasına rağmen modern örneklerde yaşın hem alt hem de üst sınırı sıfır olarak bulundu. Bu durum antik örnek kullanmanın bir avantajı olarak görülebilir. Antik Anadolu örnekleri çalışmaya dahil edildiğinde hiçbir TNP'nin alel yaşının sıfır olmadığı gözlemlendi. Bu veride eğer bir TNP'nin yaş sonucu hesaplanabiliyorsa, alel yalnızca tek bir haplotipte görülüyor olsa dahi, yaş sonucu her zaman sıfırdan farklı olarak bulundu. Hatta, Modern Anadolu verisiyle yaş sonucu 0 olarak hesaplanmış 306945 TNP'nin alel yaşı Antik Anadolu örneklerinden 0'dan farklı bir yaş sonucu olarak hesaplandı. Öte yandan, Modern Anadolu örnekleri için durum bundan farklı. Yaş sonucu hesaplanan tüm TNP'ler incelendiğinde görüldü ki eğer alel veride yalnızca bir haplotipte görülüyorsa, hesaplanan yaş aralığının alt sınırı her zaman sıfır bulundu. Dahası, alel birden fazla haplotipte görülse dahi bazı TNP'ler için yaş sonucu yine de sıfır bulundu. Bu sebeple, yaş hesaplaması sırasında veriye antik genom dahil etmenin olumlu bir katkısı olduğu söylenebilir.

### **5.1.2. Farklı Gruplarda Alel Yaşı Kıyası**

Bulgular kısmında Tablo 4.1'de görülebileceği üzere, 4 alel yaşı sonuç kategorimiz var. Bunlardan bu çalışmada hesaplananlar, Modern Anadolu örnekleri



sonuçları, Antik Anadolu örnekleri sonuçları ve 1000 genom altkümesi ve Antik Anadolu örneklerinin birlikte sonuçlarıdır. Gerekçe ve yöntem kısmında belirtildiği gibi, 1000 genom altkümesi ve Antik Anadolu bireyleri birlikte kullanılarak hesaplama yapıldığında, ilk olarak tüm dahil edilen popülasyonlar için (1000 genom verisi içindeki 26 popülasyon ve 1 Antik Anadolu popülasyonu) ortak bir yaş hesaplaması yapılmıştı. Son adımda ise, Antik Anadolu popülasyonu için alel yaşları tüm popülasyonlar ile oluşturulan yaş dosyasından çekilmişti. Bu sayede, Anadolu ve 1000 genom için ortak yaş tahmini sonuçlarını da elde edebilmiş olduk. Bu sonuçlar Tablo 4.1.'nin 4. kolonunda görülebilir. 1000 genom alt kümesinin veriye katkısı sayesinde 5 TNP için daha yaş hesaplaması yapılabilmiş oldu. Yalnızca Antik Anadolu için olan sonuçları çektikten sonra da alel yaşı hesaplanabilmiş iki TNP (rs2230801 & rs61732874) üzerinden değerlendirme yapılarak bu durumun etkisi değerlendirilebilir. Daha kolay inceleyebilmek adına, bu iki TNP'nin tüm gruplardaki alel yaşı sonuçları Tablo 5.1.'de görülebilir.

**Tablo 5.1.** rs2230801 ve rs61732874 TNP'lerinin Modern Anadolu, Antik Anadolu ve Antik Anadolu + 1000 Genom alt kümesi için alel yaşı sonuçları.

TNP ID	Modern Anadolu Örnekleri	Antik Anadolu Örnekleri	Antik Anadolu Örnekleri & 1000 Genom Alt Kümesi
rs2230801	0 - 0	8258 – 29456,3	11646,3 – 29456,3
rs61732874	0 – 0	8050 – 17929,8	10100,7 – 17929,8

3 ve 4. kolonlar incelendiğinde, yaş aralıklarının üst sınırlarının aynı olduğu görülüyor. Öte yandan, alt sınırlar 2000 jenerasyon kadar bir farklılık gösteriyor (8258 vs 11646,3 & 8050 vs 10100,7). TNP'lerin bu aralıkta ortaya çıkma ihtimalleri düşünüldüğünde bu durum ilgilenilen TNP'lerin Antik Anadolu'da daha yakın zamanda ortaya çıkmış olması ihtimale işaret ediyor. Eğer durum bu ise, bu mutasyonların dünyanın diğer kısımlarına kıyasla, Anadolu'da daha kısa süre önce görüldüğü anlamına gelebilir.

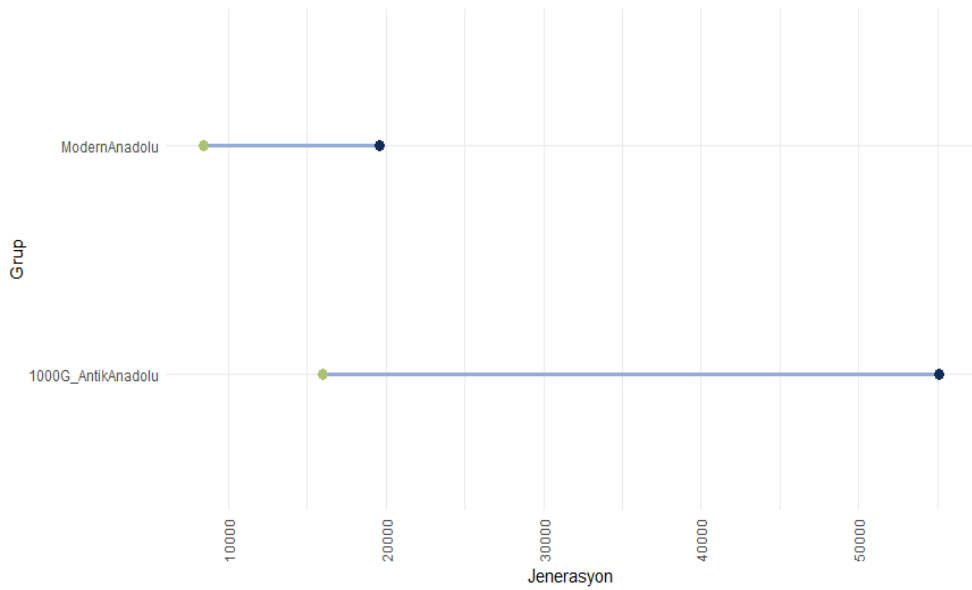
Ne yazık ki, bu 2 TNP'nin alel yaşı sonuçları Modern Anadolu verisi ile hesaplandığında sıfır olarak bulundu. Bu sebeple Modern Anadolu sonuçları ile

kıyaslama yapılamıyor. Ancak, başka iki TNP'nin (rs2442736 & rs4959053) alel yaşı sonuçları hem Modern Anadolu örneklerinde hem de 1000 genom altkütmesi + Antik Anadolu örneklerinden sıfırdan farklı bir değer olarak hesaplandı. Bu iki TNP'nin tüm gruplar için sonuçları Tablo 5.2.'de görülebilir.

**Tablo 5.2.** rs2442736 ve rs4959053 TNP'lerinin Modern Anadolu, Antik Anadolu ve Antik Anadolu + 1000 Genom alt kümesi için alel yaşı sonuçları.

TNP ID	Modern Anadolu Örnekleri	Antik Anadolu Örnekleri	Antik Anadolu Örnekleri & 1000 Genom Alt Kümesi
rs2442736	8452,31 – 19584,9	X	16007,8 – 55074,7
rs4959053	15023,7 - 25403	X	11535,1 – 32497,4

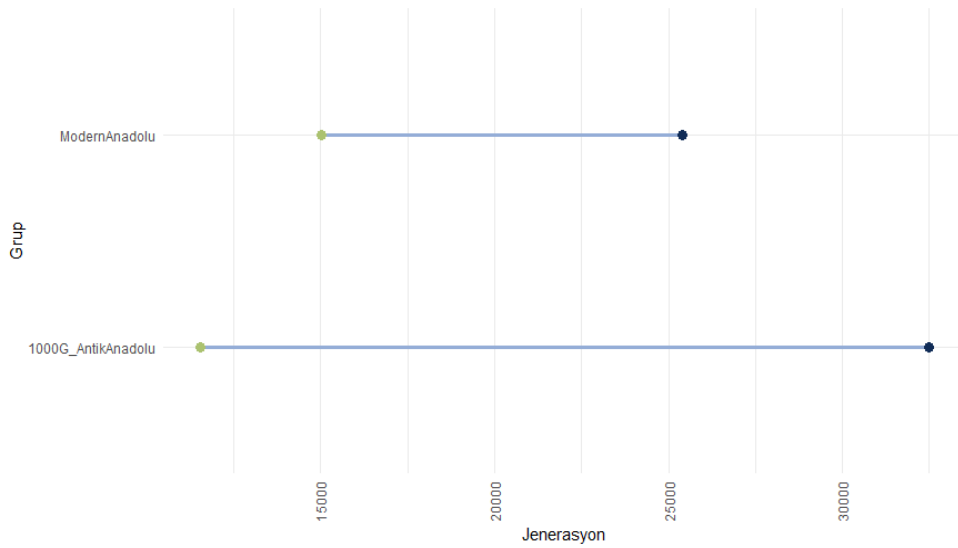
Bu TNP'ler için yalnızca Antik Anadolu örnekleri ile hesaplanmış yaş sonuçları bulunmamaktadır. Ancak Modern Anadolu ve Antik Anadolu + 1000 genom sonuçları karşılaştırılabilir. Önceki karşılaştırmadan farklı olarak hem alt sınırlar hem de üst sınırlar birbirinden farklı olarak hesaplanmıştır. İlk olarak, rs2442736 için iki gruptaki yaş sonuçlarının kısmen çakıştığı görülebiliyor. Ancak, çakışan kısımlar çakışmayan kısımlara kıyasla çok daha dar. Yalnızca 16007,8 ile 19584,9 jenerasyon arası çakışıyor (Şekil 5.1.).



**Şekil 5.1.** Modern Anadolu ve 1000 Genom alt kümesi + Antik Anadolu gruplarının rs2442736 TNP alel yaş aralıkları.

Bu aralıkları değerlendirdiğimizde, Behçet Hastalığı ile ilişkili olan rs2442736 TNP'nin Anadolu'da ortaya çıkışının daha geç olduğunu söyleyebiliriz. Dahası, hesaplanan yaş aralığı Modern Anadolu örneklerinde diğer gruba kıyasla çok daha dar. Bu da Modern Anadolu örnekleri ile daha spesifik bir zaman aralığı elde edebildiğimizi gösterir.

Öte yandan, rs4959053 (Behçet Hastalığı ile ilişkili) için durum biraz daha farklı, bir önceki karşılaştırmada bahsedilen TNP'nin (rs2442736) aksine, iki hesaplama grubunun yaş sonuçları tamamen çakışıyor (Şekil 5.2.).



**Şekil 5.2.** Modern Anadolu ve 1000 Genom alt kümesi + Antik Anadolu gruplarının rs4959053 TNP ael yaş aralıkları.

Bu karşılaştırmada, yine Modern Anadolu daha spesifik bir yaş aralığı veriyor. Bu, ilgilenilen TNP'nin ael yaşına daha yakın bir tahmin yapmayı mümkün kılıyor.

### 5.1.3. Relate Avrupa Yaş Sonuçları ile Anadolu Yaş Sonuçları

Bunlara ek olarak, Relate makalesinde (3) de birçok TNP için ael yaşı tahmini yapılmıştır. Bu tahminler 1000 Genom veri seti kullanılarak, bu veri setindeki 26 popülasyon için yapılmıştır. Bu popülasyonlar arasında Anadolu bulunmamaktadır. Fakat yine de o veri setindeki Avrupa (EUR) popülasyonlarında (CEU, FIN, GBR, IBS, TSI) ilgilendiğimiz TNP'ler için hesaplanan yaş sonuçlarını incelemek mümkündür. Bu sonuçlara bakıldığında, bu tez kapsamında ilgilenilen 47 TNP'nin 39'u için yaş sonucu

bulunduğu görülmektedir. Bu 39 taneden 34'ünün yaş sonucu bakılan 5 Avrupa popülasyonunda da bulunmuştur. Bu nedenle, sonuçları bu tez çalışmasında hesaplanabilmiş yaş sonuçları ile kıyaslamak mümkündür. Modern Anadolu sonuçlarına bakıldığında, genel olarak Anadolu ve Avrupa yaş sonuçlarında alt sınırların yakın, üst sınırların Avrupa'da daha eski olduğu görülmektedir. Bu durumun farklı olduğu TNP'ler de bulunmaktadır. rs4959053 TNP'si için elde edilen sonuçlar Anadolu'da da büyük Avrupa'da daha küçük yaşlar olduğundan, bu TNP'nin Anadolu'da Avrupa'ya kıyasla daha erken görülmüş olabileceğini düşündürmektedir. rs3783550 ve rs2121034 TNP ael yaşlarında ise tam tersi bir durum gözlenmektedir. Bu yaş sonuçlarına bakıldığında bu TNP'lerin Anadolu'da Avrupa'dan daha sonra görülmüş olabileceğini düşündürmektedir. Antik Anadolu bireyleri ile hesaplanan yaş sonuçları için de kıyaslama yapmak mümkündür. Bu bireyler ile hesaplanan iki TNP (rs2230801 & rs61732874) için de ael yaşları aynı sonuca varmamızı sağlamaktadır.

## 5.2. Ael Frekansları

Bu tez çalışmasının bir başka yönü ise ilgilenilen TNP'lerin ael frekanslarını incelemektir. Bu analiz, Gerekçe ve Yöntem kısmında belirtildiği gibi yapılmış ve sonuçları Bulgular kısmında raporlanmıştır. Frekans hesaplaması yapılarak hesaplanan yaşlar ile frekanslar arasında bir bağlantı bulunup bulunmadığı incelenmiştir. Bu sonuçlar iki farklı şekilde ele alınabilir. İlk olarak, frekans sonuçlarının elde edilen yaş aralıklarının ortalamasının (üst sınır ve alt sınırın ortalaması) herhangi bir korelasyonu olup olmadığı şekilde analiz edilebilir. İkinci olarak ise, frekansın TNP'lerin yaş aralıklarının genişliği ile korelasyonu incelenebilir.

İlk olarak, yukarıda bahsedildiği üzere, ael yaşları her bir TNP için bir yaş aralığı şeklinde hesaplanmıştır. Ancak, Relate makalesinde (3), doğal mutasyonların yaşının ortalama olarak bulunan yaş aralığı sınırlarının ortalaması olarak alınabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada ilgilendiğimiz TNP'ler hastalıklarla ilişkili TNP'ler olduklarından, ortaya çıkış tarihlerinin ortalama tarihten günümüze daha yakın olacağını düşünebiliriz. Fakat, ael yaşı ve ael frekansı arasındaki bağlantıyı inceleyebilmek adına, hesaplanan yaş aralığının ortalaması bu analiz için

kullanılmıştır. Tüm TNP'ler birlikte kullanılarak, R programlama dili üzerinden, frekans ve alel yaşı arasındaki korelasyon incelenmiştir. Yaş sonucu sıfır olarak bulunun TNP'ler dahil edilmemiştir. Bu korelasyon değerlendirmesi hem Spearman hem de Pearson korelasyon analizi ile yapılmıştır. Sonuç olarak, iki analiz yöntemi ile de bu iki grup arasındaki korelasyon anlamlı olarak bulunamamıştır. Pearson analizinde korelasyon değeri  $r = 0,06201438$  (p değeri 0,7635) olarak bulunmuştur. Spearman analizinde ise  $r = 0,02813049$  (p değeri 0,8915) olarak bulunmuştur.

Bir diğer karşılaştırma, alel frekansı ve alel yaş aralığının genişliği ile yapılabilir. Bulgular kısmında görülebileceği üzere, bazı TNP'ler için yaş sonucu dar bir aralık olarak (dolayısıyla daha spesifik), bazıları için ise geniş bir aralık olarak bulunmuştur. Korelasyon analizi sayesinde, bu varyasyonun alel frekansı ile bağlantılı olup olmadığı değerlendirilebilir. Bu analiz de yine R programlama üzerinden Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile yapılmıştır. Sonuç olarak bu iki grup arasında her iki analiz ile de anlamlı bir değer bulunamamıştır. Pearson analizinde korelasyon değeri  $r = -0,03020185$  (p değeri 0,8836) olarak bulunmuştur. Spearman analizinde ise  $r = -0,1032595$  (p değeri 0,6157) olarak bulunmuştur. Burada, frekans ve ortalama yaş hesabının aksine, negatif korelasyon değerleri görülmektedir. Ancak, p değerleri oldukça yüksek olduğundan ve  $r < 0,30$  olduğundan anlamlı olarak kabul edilememektedir.

Sonuç olarak, alel yaşları ile alel frekansları arasında anlamlı bir bağlantı gözlenememiştir. Yaş ve frekans arasında ilişki olması beklenebilir bir durum olduğundan, negatif kontrol olarak 445 nötral TNP'nin Anadolu'da hesaplanmış yaş sonuçları çalışmaya dahil edilmiş ve aynı TNP'lerin frekansları ile korelasyon analizi yapılmıştır. Bu analizin sonunda, nötral TNP'lerin alel frekansları ve alel yaşları arasında da anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır (Tablo 5.3.). Ardından hem ilgilenilen TNP'lerin yaş sonuçları hem de nötral TNP'lerin yaş sonuçları skalalandırılarak ve log'ları alınarak tekrar korelasyon analizi yapılmıştır. Bu analiz sonucunda da anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır (Tablo 5.3.). Son olarak, nötral TNP'lerden yaş sonucu 0 olarak bulunanları çıkarıp (kalan 325 TNP) için skalalandırmadan, skalalandırarak ve logu alınarak tekrardan korelasyon analizi yapılmıştır. Bu analiz sonunda da yine tam

olarak anlamlı bir bağlantı bulunamamış olsa da nötrallerdeki korelasyonun hastalıkla ilişkili TNP'lere kıyasla çok daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. (Tablo 5.3.). Bu sebeple hastalıkla ilişkili TNP'lerin ve nötral TNP'lerin bu şekilde birbirinden ayrıldığı söylenebilir. Yukarıda bahsedilen, yine alel yaşı hesaplamak için kullanılan GEVA isimli yöntemin de makalesinde (25) alel yaşı ve frekans arasındaki ilişki incelenmiştir. O çalışmanı sonunda da alel yaşı ve frekans arasındaki önemli ölçüde çeşitlilik olduğu belirlenmiştir. Bu çeşitliliğin kaynağının hem analizim yapıldığı popülasyonla hem de alelin bölgedeki dağılımıyla ilişkili olabileceği söylenmiştir.

**Tablo 5.3.** Korelasyon analiz sonuçları.

Grup	Karşılaştırma	Durum	SPEARMAN	PEARSON
Hastalık ilişkili TNP'ler	Yaş Ortalaması - Frekans	scale	0,02813049 (p=0.8915)	0,06201438 (p=0.7635)
Hastalık ilişkili TNP'ler	Yaş Ortalaması - Frekans	log	0,02813049 (p=0.8915)	0,05351537 (p=0.7951)
Hastalık ilişkili TNP'ler	Yaş Aralığı - Frekans	scale	-0,1032595 (p=0.6157)	-0,03020185 (p=0.8836)
Hastalık ilişkili TNP'ler	Yaş Aralığı - Frekans	log	-0,1032595 (p= 0.6157)	-0,04274576 (p=0.8357)
Nötral TNP'ler	Yaş Ortalaması - Frekans	dönüştürülmemiş	0,1797289 (p=0.000138)	0,1801172 (p=0.0001334)
Nötral TNP'ler	Yaş Ortalaması - Frekans	scale	0,1797289 (p=0.000138)	0,1801172 (p=0.0001334)
Nötral TNP'ler	Yaş Ortalaması - Frekans	log	0,1797289 (p=0.000138)	NAN
Nötral TNP'ler	Yaş Aralığı - Frekans	dönüştürülmemiş	0,1535262 (p= 0.001159)	0,164759 (p=0.0004836)
Nötral TNP'ler	Yaş Aralığı - Frekans	scale	0,1535262 (p=0.001159)	0,164759 (p=0.0004836)
Nötral TNP'ler	Yaş Aralığı - Frekans	log	0,1535262 (p=0.001159)	NAN
Nötral TNP'ler (0 yaş sonuçları hariç)	Yaş Ortalaması - Frekans	dönüştürülmemiş	0,140225 (p=0.01138)	0,150463 (p=0.006577)
Nötral TNP'ler (0 yaş sonuçları hariç)	Yaş Ortalaması - Frekans	scale	0,140225 (p=0.01138)	0,150463 (p=0.006577)
Nötral TNP'ler (0 yaş sonuçları hariç)	Yaş Ortalaması - Frekans	log	0,140225 (p=0.01138)	0,1111845 (p=0.04519)
Nötral TNP'ler (0 yaş sonuçları hariç)	Yaş Aralığı - Frekans	dönüştürülmemiş	0,09361267 (p=0.09202)	0,1466553 (0.008097)
Nötral TNP'ler (0 yaş sonuçları hariç)	Yaş Aralığı - Frekans	scale	0,09361267 (p=0.09202)	0,1466553 (p=0.008097)
Nötral TNP'ler (0 yaş sonuçları hariç)	Yaş Aralığı - Frekans	log	0,09361267 (p=0.09202)	0,1239854 (p=0.0254)

### 5.3. Çalışmadan Çıkarılan TNP'ler

Gerekçe ve Yöntem kısmında belirtildiği üzere, Behçet Hastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi ve TNF Reseptör ilişkili Periyodik Sendrom ile ilişkili TNP'lerin bir kısmı çalışmadan çıkarılmıştı. Bu TNP'lerin başka veri setlerindeki frekansı da incelendi. Bu frekanslar daha geniş ve imputasyon uygulanmış bir Antik Anadolu veri seti ve Modern Anadolu bireyleri içeren TÜSEB veri setidir (Bkz. Tablo 4.4.). Bu sonuçlar incelendiğinde, ileriki çalışmalarda daha geniş, özellikle Modern Anadolu, veri setleri kullanmak bu hastalıklarla ilgili daha fazla TNP'yi çalışmaya dahil etmeyi mümkün kılabilir. Özellikle, Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkili ve önemli olduğu bilinen 3 TNP'nin (rs28940580, rs61752717 ve rs28940579) TÜSEB veri setinde bulunuyor olması, bu veri seti dışarıya çalışmaya açıldığında, ilişkili yaş sonuçlarının hesaplanabileceğini gösterir. Bu nedenle, daha çok bireyle çalışarak daha çok hastalıkla ilişkili TNP için alel yaşı hesaplanabileceği sonucuna varılabilir.

### 5.4. Limitasyonlar

Özetle, bu tez çalışması kapsamında elde edilmiş sonuçlar, çalışmaya dahil edilmiş üç nadir otoinflamatuvar hastalık hakkında yeni bilgilen edinilmesini sağlamıştır. Bu hastalıklar ile ilişkili olan mutasyonların tarihine farklı bir açıdan bakarak literatüre katkı sağlanmıştır. Fakat, ileriki benzer çalışmalar için geliştirilmesi gereken bazı noktalar bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmaya dahil edilmiş olan Antik Anadolu veri seti daha geniş tutulabilir. Daha fazla antik genom eklemek hem daha doğru sonuç almaya hem de daha fazla TNP için alel yaşı hesaplamaya yardımcı olabilir. Dahası, imputasyon yapılmış veri kullansak bile, daha yüksek kapsamlı antik veri ile çalışmaya başlamak da daha yüksek doğrulukta sonuç alınmasını sağlayabilir. Bunlara ek olarak, bu tez çalışmasında alel yaşı hesaplamak için kullanılmış olan biyoinformatik aracın eleştirildiği makaleler de bulunmakta (29). Relate ve benzeri jenealoji temelli yaş hesaplaması yapan biyoinformatik araçların kesin sonuç vermeme ihtimalleri ve ürettikleri sonuçların birbirleri ile korelasyon göstermemesi tartışılmış. Relate daha güncel bir program olsa da yaş sonuçlarını yalnızca Relate ile değerlendirmektense ileriki çalışmalarda birden fazla araç ve yöntem ile hesaplama



yaparak sonuçları birlikte değerlendirmek faydalı olabilir ve bu sayede muhtemel bir limitasyon ortadan kaldırılmış olabilir.

Çalışmanın bir diğer limitasyonu, Antik ve Modern Anadolu bireylerinin ayrı ayrı çalışılmış olmasıdır. Bunun sebebi ayrı ayrı kullanıldıkları zaman birlikte kullanıldıkları zamana kıyasla, ilgilenilen TNP'lerden daha fazlası için yaş sonucu bulunmasıdır. Son olarak, ilgilenilen TNP'lerin tamamı nadir hastalıklar ile ilişkilidir. Bunlardan ikisi (AAA ve Behçet Hastalığı) özellikle Anadolu'da daha çok görülse de veri setleri içinde bulunması daha zor mutasyonlardır. İmpütasyon sayesinde bu limitasyon bir miktar aşılmış olsa dahi daha yaygın fenotiplerle ilişkili TNP'ler için aile yaş incelemek bir avantaj olabilirdi. Öte yandan, bahsedildiği gibi bu hastalıklar Anadolu'da daha yaygın olduklarından bu bölge için önem taşımaktalar. Bu sebeple, bunlarla ilişkili mutasyonlar hakkında daha çok bilgi sahibi olmak, hastalığın etimolojisinin anlaşılmasına ve ileriki çalışmaların yapılmasına yardımcı olabilmesi açısından faydalı olabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 6.1. Sonuç

1. Behçet Hastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi ve TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom ile ilişkili 26 TNP için alel yaşı hesaplanmıştır.
2. İlgili TNP'lerin jenealoji ağaçları çizilerek görsel hale getirilmiştir.
3. Antik ve Modern veri kullanılarak en doğru sonuçlar alınması hedeflenmiştir.
4. İlgili TNP'ler için frekans hesaplaması da yapılarak alel yaşı ve frekans sonuçları birlikte değerlendirilmiştir.
5. Nötral TNP'ler için de yaş ve frekans hesaplaması yapıp bağlantıları değerlendirilmiştir.
6. Alel yaşı ve frekans arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.
7. Çalışmadan çıkarılan TNP'ler için farklı veri setlerinde frekans bakılmıştır.
8. Çalışmaya dahil edilen TNP'lerin de daha geniş Türkiye veri setindeki frekansı ve dünya genelindeki frekansı değerlendirilmiştir.

### 6.2. Öneriler

İleriki benzer çalışmalardan, analizin gücünü ve doğruluğunu arttırmak adına;

1. Çalışılan hastalıklar için benzer yaygınlık gösteren İpek yolu üzerindeki popülasyonlar veya Orta Doğu bölgesindeki popülasyonlar eklenerek daha geniş ve güçlü bir veri seti üzerinden analiz yapılması,
2. Daha yüksek derinlikli antik genomlar (örn. 20X ve üzeri) üretildiğinden ve daha çok antik birey için imputasyon yapıldığından bu bireyler de eklenerek çalışmanın yapılması ve bu sayede hem daha çok TNP çalışılması hem de daha güvenilir sonuçlar alınması,
3. Birden fazla hesaplama yöntemi kullanılarak validasyonun güçlendirilmesi,

4. Modern ve Antik Anadolu bireylerinin birlikte kullanılması tek bir popülasyon olarak çalışmada kullanılması ve bu sayede iki grup için tek bir yaş sonucu hesaplaması yapılması,

önerilmektedir.

Bu çalışmanın ileriki adımları için;

1. Bu çalışmaya dahil edilen üç otoinflamatuvar hastalıktan daha çok otoinflamatuvar hastalık bulunduğu ve bu hastalıkların da bir çoğunun Anadolu bölgesi için önem arz etmesinden dolayı daha çok hastalık ile ilişkili TNP dahil edilerek çalışmanın genişletilmesi,
2. Hesaplanan yaş aralıkları ile aynı dönemlerdeki belirli demografik olayların birlikte incelenmesi,

önerilmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Johnston HR, Keats BJB, Sherman SL. 12 - Population Genetics. İçinde: Pyeritz RE, Korf BR, Grody WW, editörler. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics (Seventh Edition) [İnternet]. Academic Press; 2019 [a.yer 21 Nisan 2024]. s. 359-73. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128125373000123>
2. Malaspinas AS, Malaspinas O, Evans SN, Slatkin M. Estimating Allele Age and Selection Coefficient from Time-Serial Data. *Genetics*. 01 Ekim 2012;192(2):599-607.
3. Speidel L, Forest M, Shi S, Myers SR. A method for genome-wide genealogy estimation for thousands of samples. *Nat Genet*. Eylül 2019;51(9):1321-9.
4. Speidel L, Cassidy L, Davies RW, Hellenthal G, Skoglund P, Myers SR. Inferring population histories for ancient genomes using genome-wide genealogies [İnternet]. bioRxiv; 2021 [a.yer 21 Nisan 2024]. s. 2021.02.17.431573. Erişim adresi: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.17.431573v1>
5. Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic Autoinflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. Ocak 2021;22(12):6360.
6. Rezaei N, Hedayat M. Allele Frequency. İçinde: Maloy S, Hughes K, editörler. Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition) [İnternet]. San Diego: Academic Press; 2013 [a.yer 21 Nisan 2024]. s. 77-8. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123749840000322>
7. Georgin-Lavialle S, Fayand A, Rodrigues F, Bachmeyer C, Savey L, Grateau G. Autoinflammatory diseases: State of the art. *La Presse Médicale*. 01 Şubat 2019;48(1, Part 2):e25-48.
8. Maalouly M, Saade S, Kurban M. Autoinflammatory diseases: what is behind them and what is new? *Dermatology Reports* [İnternet]. 2023 [a.yer 19 Nisan 2024];15(2). Erişim adresi: <https://www.pagepress.org/journals/dr/article/view/9625>
9. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *Journal of Autoimmunity*. 01 Mayıs 2020;109:102421.
10. Malcova H, Milota T, Strizova Z, Cebecauerova D, Striz I, Sediva A, vd. Interleukin-1 Blockade in Polygenic Autoinflammatory Disorders: Where Are We now? *Front Pharmacol* [İnternet]. 26 Ocak 2021 [a.yer 19 Nisan 2024];11. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.619273/full>
11. Ertok Ö, Direktör K, Danışmanlık Ş, Akbil D, Yardımcısı, Danışmanlık. TÜRKİYE'DE NADİR HASTALIKLAR [İnternet]. [a. Yer 28 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.aifd.org.tr/nadirhastaliklarraporu/tr.pdf>

12. Nadir Hastalıklar Ağı - Resmi Web Sayfası [İnternet]. [a.yer 21 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.nadirhastaliklaragi.org.tr/nadir-hastaliklar-listesi>
13. Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. İçinde: StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 19 Nisan 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560754/>
14. Orphanet: Familial Mediterranean fever [İnternet]. [a.yer 25 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/342?name=familial%20medite&mode=name>
15. Mehmet Tunca, Akar S, Fatos Onen, Huri Ozdogan, Ozgur Kasapcopur, Fatos Yalcinkaya, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey. Medicine [İnternet]. 2005 Jan 1 [a. Yer 25 Nisan 2024];84(1):1–11. Erişim adresi: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2005/01000/familial\\_mediterranean\\_fever\\_\\_fmf\\_\\_in\\_turkey\\_.1.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2005/01000/familial_mediterranean_fever__fmf__in_turkey_.1.aspx)
16. Adil A, Goyal A, Quint JM. Behcet Disease. İçinde: StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 19 Nisan 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470257/>
17. Zhong Z, Su G, Yang P. Risk factors, clinical features and treatment of Behçet's disease uveitis. Progress in Retinal and Eye Research. 01 Kasım 2023;97:101216.
18. Orphanet: Behçet disease [İnternet]. [a.yer 25 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/117?name=beh%C3%A7et&mode=name>
19. Zegarska J, Wiesik-Szewczyk E, Hryniewiecka E, Wolska-Kusnierz B, Soldacki D, Kacprzak M, vd. Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS) with a New Pathogenic Variant in TNFRSF1A Gene in a Family of the Adult Male with Renal AA Amyloidosis—Diagnostic and Therapeutic Challenge for Clinicians. Journal of Clinical Medicine. Ocak 2021;10(3):465.
20. Allele [İnternet]. [a.yer 19 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Allele>
21. He Z, Dai X, Beaumont M, Yu F. Estimation of Natural Selection and Allele Age from Time Series Allele Frequency Data Using a Novel Likelihood-Based Approach. Genetics. 01 Ekim 2020;216(2):463-80.
22. Sams AJ, Hawks J, Keinan A. The utility of ancient human DNA for improving allele age estimates, with implications for demographic models and tests of natural selection. Journal of Human Evolution. 01 Şubat 2015;79:64-72.
23. Wohns AW, Wong Y, Jeffery B, Akbari A, Mallick S, Pinhasi R, vd. A unified genealogy of modern and ancient genomes. Science. 25 Şubat 2022;375(6583):eabi8264.
24. Rasmussen MD, Hubisz MJ, Gronau I, Siepel A. Genome-Wide Inference of Ancestral Recombination Graphs. PLOS Genetics. 15 Mayıs 2014;10(5):e1004342.

25. Albers PK, McVean G. Dating genomic variants and shared ancestry in population-scale sequencing data. *PLOS Biology*. 17 Ocak 2020;18(1):e3000586.
26. Mallick S, Li H, Lipson M, Mathieson I, Gymrek M, Racimo F, vd. The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations. *Nature*. Ekim 2016;538(7624):201-6.
27. Irving-Pease EK, Refoyo-Martínez A, Barrie W, Ingason A, Pearson A, Fischer A, vd. The selection landscape and genetic legacy of ancient Eurasians. *Nature*. Ocak 2024;625(7994):312-20.
28. Pivrotto A, Peles N, Hey J. Allele age estimators designed for whole genome datasets show only a modest decrease in accuracy when applied to whole exome datasets. *bioRxiv*. 06 Şubat 2024;2024.02.01.578465.
29. Ragsdale AP, Thornton KR. Multiple Sources of Uncertainty Confound Inference of Historical Human Generation Times. *Molecular Biology and Evolution*. 01 Ağustos 2023;40(8):msad160.
30. Fan C, Mancuso N, Chiang CWK. A genealogical estimate of genetic relationships. *The American Journal of Human Genetics*. 05 Mayıs 2022;109(5):812-24.
31. Y. C. Brandt D, Wei X, Deng Y, Vaughn AH, Nielsen R. Evaluation of methods for estimating coalescence times using ancestral recombination graphs. *Genetics*. 01 Mayıs 2022;221(1):iyac044.
32. Gao Z, Zhang Y, Cramer N, Przeworski M, Moorjani P. Limited role of generation time changes in driving the evolution of the mutation spectrum in humans. Messer PW, Perry GH, Duret L, editörler. *eLife*. 13 Şubat 2023;12:e81188.
33. Yaka R, Mapelli I, Kaptan D, Doğu A, Chyleński M, Erdal ÖD, vd. Variable kinship patterns in Neolithic Anatolia revealed by ancient genomes. *Current Biology*. 07 Haziran 2021;31(11):2455-2468.e18.
34. Hofmanová Z, Kreutzer S, Hellenthal G, Sell C, Diekmann Y, Díez-del-Molino D, vd. Early farmers from across Europe directly descended from Neolithic Aegeans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 21 Haziran 2016;113(25):6886-91.
35. de Barros Damgaard P, Martiniano R, Kamm J, Moreno-Mayar JV, Kroonen G, Peyrot M, vd. The first horse herders and the impact of early Bronze Age steppe expansions into Asia. *Science*. 29 Haziran 2018;360(6396):eaar7711.
36. Rubinacci S, Hofmeister RJ, Sousa da Mota B, Delaneau O. Imputation of low-coverage sequencing data from 150,119 UK Biobank genomes. *Nat Genet*. Temmuz 2023;55(7):1088-90.
37. Byrka-Bishop M, Evani US, Zhao X, Basile AO, Abel HJ, Regier AA, vd. High-coverage whole-genome sequencing of the expanded 1000 Genomes Project cohort including 602 trios. *Cell*. Eylül 2022;185(18):3426-3440.e19.
38. Danecek P, Bonfield JK, Liddle J, Marshall J, Ohan V, Pollard MO, vd. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *GigaScience*. 01 Şubat 2021;10(2):giab008.

39. Alkan C, Kavak P, Somel M, Gokcumen O, Ugurlu S, Saygi C, vd. Whole genome sequencing of Turkish genomes reveals functional private alleles and impact of genetic interactions with Europe, Asia and Africa. *BMC Genomics*. 07 Kasım 2014;15(1):963.
40. Picard Tools - By Broad Institute [İnternet]. [a.yer 19 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://broadinstitute.github.io/picard/>
41. Delaneau O, Marchini J, Zagury JF. A linear complexity phasing method for thousands of genomes. *Nat Methods*. Şubat 2012;9(2):179-81.
42. Data portal | 1000 Genomes [İnternet]. *Internationalgenome.org*. 2021 [a. yer 21 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.internationalgenome.org/data-portal/data-collection/30x-grch38>
43. Relate Documentation [İnternet]. [a.yer 19 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://myersgroup.github.io/relate/index.html>
44. Familial Mediterranean Fever - SNPedia [İnternet]. [a.yer 19 Nisan 2024]. Erişim adresi: [https://www.snpedia.com/index.php/Familial\\_Mediterranean\\_Fever](https://www.snpedia.com/index.php/Familial_Mediterranean_Fever)
45. Entry - \*608107 - MEFV INNATE IMMUNITY REGULATOR, PYRIN; MEFV - OMIM [İnternet]. *Omim.org*. 2016 [a. yer 21 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://omim.org/entry/608107>
46. Entry - \*191190 - TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR SUPERFAMILY, MEMBER 1A; TNFRSF1A - OMIM [İnternet]. *Omim.org*. 2021 [a. yer 21 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.omim.org/entry/191190>
47. Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Genetics of Behçet's Disease: Functional Genetic Analysis and Estimating Disease Heritability. *Front Med* [İnternet]. 12 Şubat 2021 [a.yer 19 Nisan 2024];8. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.625710>
48. Alkes Group [İnternet]. [a.yer 30 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://alkesgroup.broadinstitute.org/>
49. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience*. 01 Aralık 2015;4(1):s13742-015-0047-8.
50. How long is a generation? Science provides an answer - ISOGG Wiki [İnternet]. [a.yer 29 Mayıs 2024]. Erişim adresi: [https://isogg.org/wiki/How\\_long\\_is\\_a\\_generation%3F\\_Science\\_provides\\_an\\_answer](https://isogg.org/wiki/How_long_is_a_generation%3F_Science_provides_an_answer)
51. Türkiye Genom Projesi [İnternet]. [a.yer 27 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://tgd.tuseb.gov.tr/en/>
52. Park YH, Remmers EF, Lee W, Ombrello AK, Chung LK, Shilei Z, vd. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nat Immunol*. Ağustos 2020;21(8):857-67.

## 8. EKLER

## EK-1 Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri



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

Sayı : E-16969557-050.01.04-00002748182  
Konu : Kurul Kararı (GO 23/160)

16.03.2023

Sayın Dr. Öğr. Üyesi İdil YET

Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunduğunuz GO 23/160 kayıt numaralı ve "*Anadolu'daki Nadir Otoinflamatuar Hastalıklar ile İlişkili Mutasyonlar için Alet Yaşamın Hesaplanması*" başlıklı proje Kurulumuzun 07.03.2023 tarihli toplantısında değerlendirilmiş olup, çalışmada kamuya açık veri tabanlarının incelenmesi söz konusudur. Gönüllü insanlar üzerinde gerçekleştirilecek nitelikte olmayan bu tip çalışmalar Etik Kurulların kapsamı dışında kalmaktadır.

Bu yazı ilgili protokolün etik açıdan incelendiğini belirtmek için Etik Kurul kararı yerine geçmek üzere hazırlanmıştır.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR  
Kurul Başkanı

Ek: Katılım Tutanağı

**Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.**

Belge Doğrulama Kodu: 256CDC97-8B12-433A-B128-DE700A48B2C0  
Adres: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
06100 Sıhhiye/Ankara  
E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr Elektronik Ağı: www.hacettepe.edu.tr  
Telefon: 0(312) 305 1082 Faks: 0(312) 310 4580  
Kop:

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/ta-ehys>

Belge için Bank ÇİBAN

Bilgiyaar İşlemesi

Telefon: 01123451482





## EK-2 Tez Çalışması Orijinlilik Raporu



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Damla Karadavut
Ödev başlığı:	Anadolu'daki Nadir Otoinflamatuvar Hastalıklar İle İlişkili Mu...
Gönderi Başlığı:	Anadolu'daki Nadir Otoinflamatuvar Hastalıklar İle İlişkili Mu...
Dosya adı:	tal_klar_ile_iliskili_Mutasyonlar_in_Alel_Ya_n_n_Hesaplanmas.d...
Dosya boyutu:	621.78K
Sayfa sayısı:	47
Kelime sayısı:	9,250
Karakter sayısı:	59,901
Gönderim Tarihi:	04-Haz-2024 01:30ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2395313506

TE.  
HASTALIKLARININ  
İLE İLİŞKİLİ MUTASYONLARININ  
ANALİZİ İÇİN HESAPLANMASI

ANADOLU'DAKİ NADİR OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLAR İLE İLİŞKİLİ  
MUTASYONLAR İÇİN  
ALEL YAŞANIM HESAPLANMASI

Yazın Numarası:

Yüksek Lisans Programı  
HASTALIKLARININ

2024  
2024

Copyright 2024 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

## Anadolu'daki Nadir Otoinflamatuvar Hastalıklar İle İlişkili Mutasyonlar İçin Alel Yaşının Hesaplanması

### ORJİNALLIK RAPORU

% <b>1</b>	% <b>1</b>	% <b>0</b>	% <b>0</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>tabol.ru</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>2</b>	<b>www.mallangen.se</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>3</b>	<b>Keskin, Ümmügülsüm. "2010-2016 yılları arasında Dokuz Eylül üniversitesi hastanesi'nde amiloidoz patolojik tanısı alan hastaların klinik bulguları ve prognozu", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024</b> Yayın	<% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>ogmmateryal.eba.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>ihslc.mehmetakif.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>pdfcoffee.com</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>www.slideshare.net</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>

### EK-3 Relate Alel Yaşı Hesaplama Kodları

#### VCF Formatından haps/sample Formatına Dönüştürme

```
/relatepath/relate_v1.1.9_x86_64_static/bin/RelateFileFormats --mode
ConvertFromVcf --haps ${çıktıdosyaadı}.haps --sample ${çıktıdosyaadı}.sample -i
${vcfdosyası}
```

#### Girdi Dosyalarının Hazırlanması

```
/relatepath/relate_v1.1.9_x86_64_static/scripts/PrepareInputFiles/PrepareI
nputFiles.sh --haps ${hapsdosyası} --sample ${sampledosyası} --ancestor
${atasalreferansgenomudosyası} --mask ${genomikmaskedosyası} --remove_ids
${atılacakbireylistesi} --poplabels ${bireyetiketdosyası} -o ${çıktıdosyaadı}
```

#### Antik Bireyler İçin Alel Yaşı Hesaplanması

```
/relatepath/relate_v1.1.9_x86_64_static/bin/Relate --mode All -m 3e-9 -N
30000 --haps ${hapsdosyası} --sample ${sampledosyası} --map ${genetikmapdosyası}
--annot ${annotdosyası} --dist ${distdosyası} --sample_ages ${bireyyaşlarıdosyası} --
seed 1 -o ${çıktıdosyaadı}
```

#### Modern Bireyler İçin Yaş Hesaplanması

```
/relatepath/relate_v1.1.9_x86_64_static/bin/Relate --mode All -m 1.25e-8 -N
30000 --haps ${hapsdosyası} --sample ${sampledosyası} --map ${genetikmapdosyası}
--annot ${annotdosyası} --dist ${distdosyası} --seed 1 -o ${çıktıdosyaadı}
```

#### Antik Bireyler İçin Efektif Popülasyon Büyüklüğü Hesaplanması

```
/relatepath/relate_v1.1.9_x86_64_static/scripts/EstimatePopulationSize/Est
imatePopulationSize.sh -i ${girdidosyaadı} -m 3e-9 --poplabels
${popülasyonetiketdosyası}--seed 1 -o ${çıktıdosyaadı}
```

### Modern Bireyler İçin Efektif Popülasyon Büyüklüğü Hesaplanması

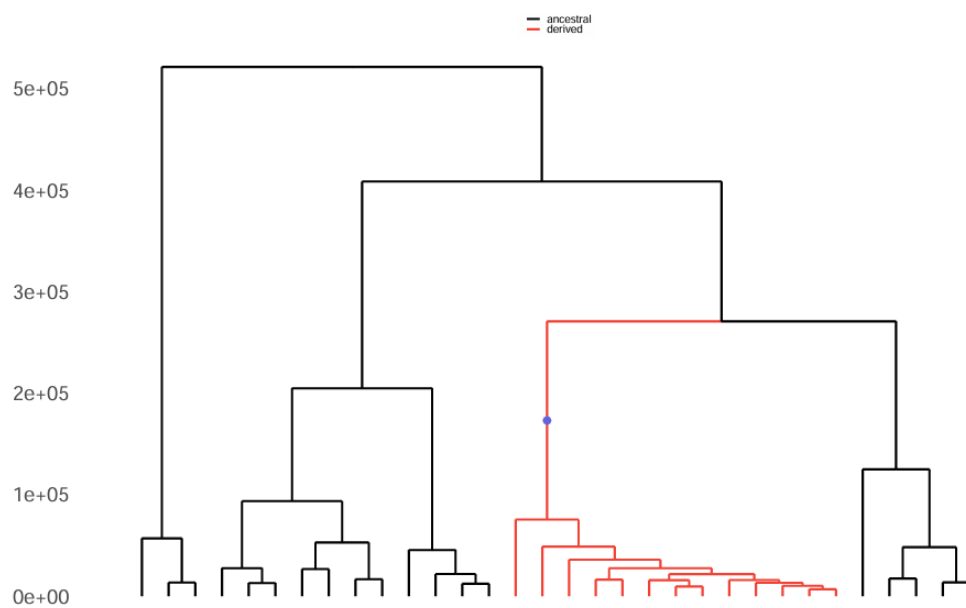
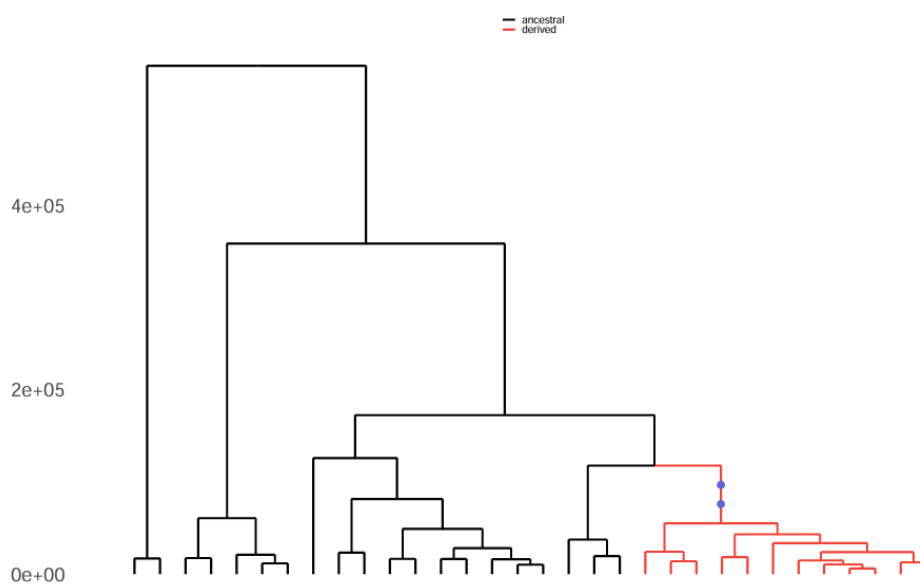
```
/relatepath/relate_v1.1.9_x86_64_static/scripts/EstimatePopulationSize/EstimatePopulationSize.sh -i ${girdidosyaadi} -m 1.25e-8 --poplabels ${popülasyonetiketdosyası } --seed 1 -o ${çıktidosyaadi}
```

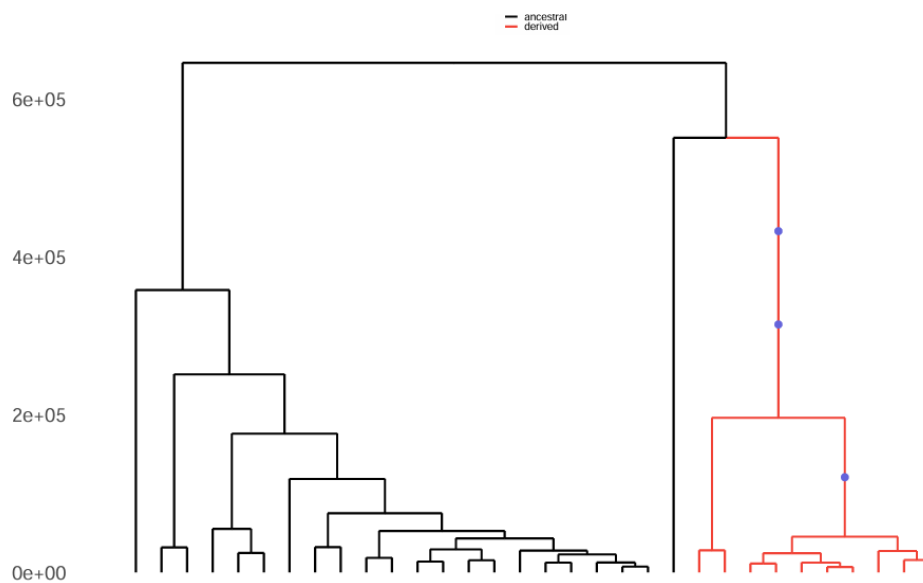
### Antik Bireylerde Yaş Dosyasından Anadolu için Olan Sonuçları Çekme

```
/relatepath/relate_v1.1.9_x86_64_static/bin/RelateExtract --mode SubTreesForSubpopulation --anc ${anddosyası}--mut ${mutdosyası} --poplabels ${popülasyonetiketdosyası} --pop_of_interest TUR -o ${çıktidosyasıadi}
```

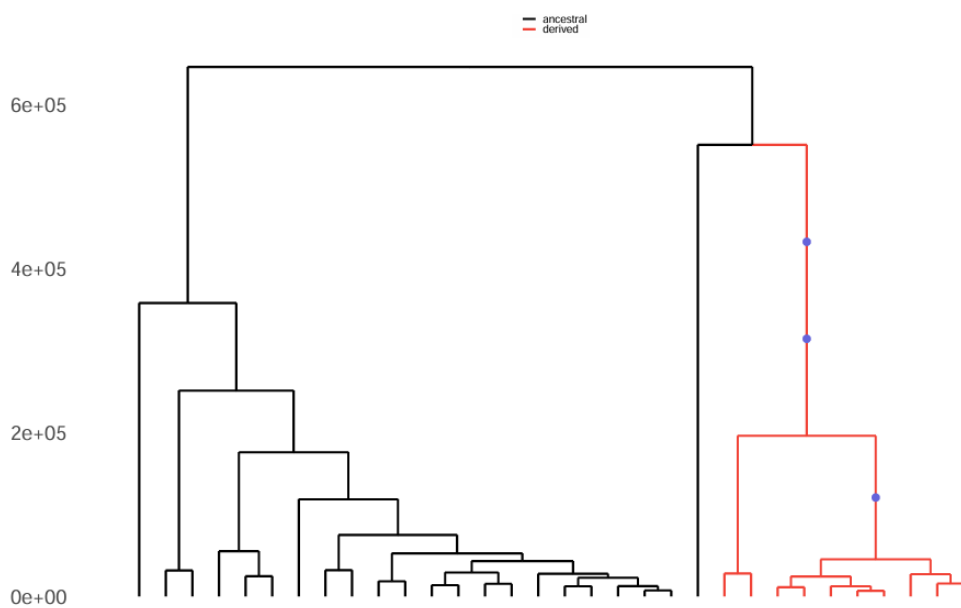
### Jenealoji Ağacı Görselleştirme

```
/relatepath/relate_v1.1.9_x86_64_static/scripts/TreeView/TreeViewMutation.sh --haps ${hapsdosyası} --sample ${sampledosyası} --anc ${ancdosyası} --mut ${mutdosyası} --poplabels {popülasyonetiketdosyası} --bp_of_interest ${ilgilenilenTNPpozisyonu} --years_per_gen 28 -o ${çıktidosyasıadi}
```

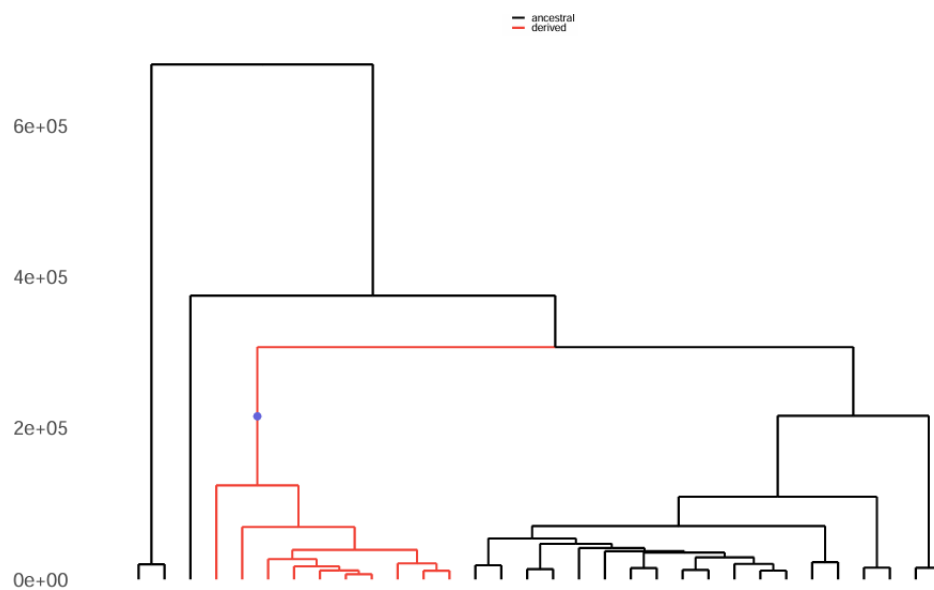
**EK-4: Jenealoji Ağaçları****Rs924080 – Modern Anadolu****Rs1495965 – Modern Anadolu**



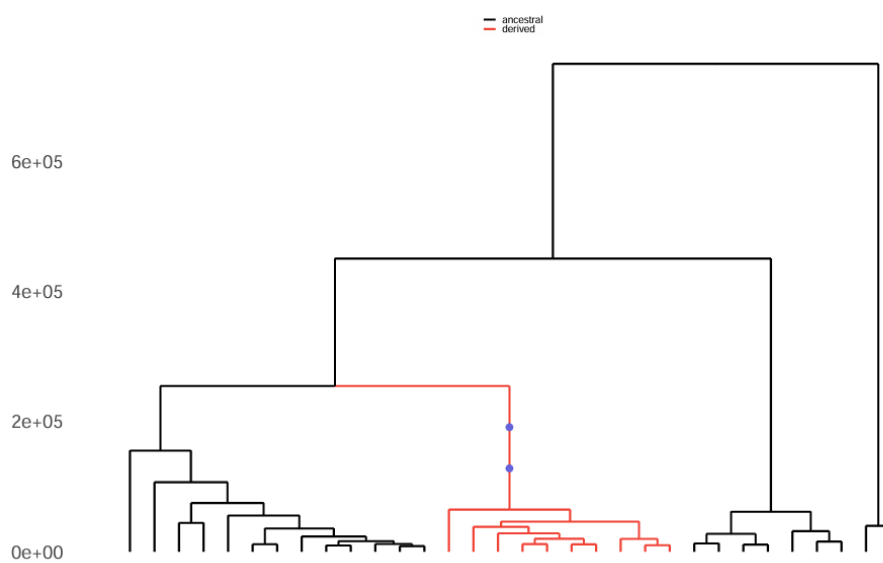
**Rs1518110 – Modern Anadolu**



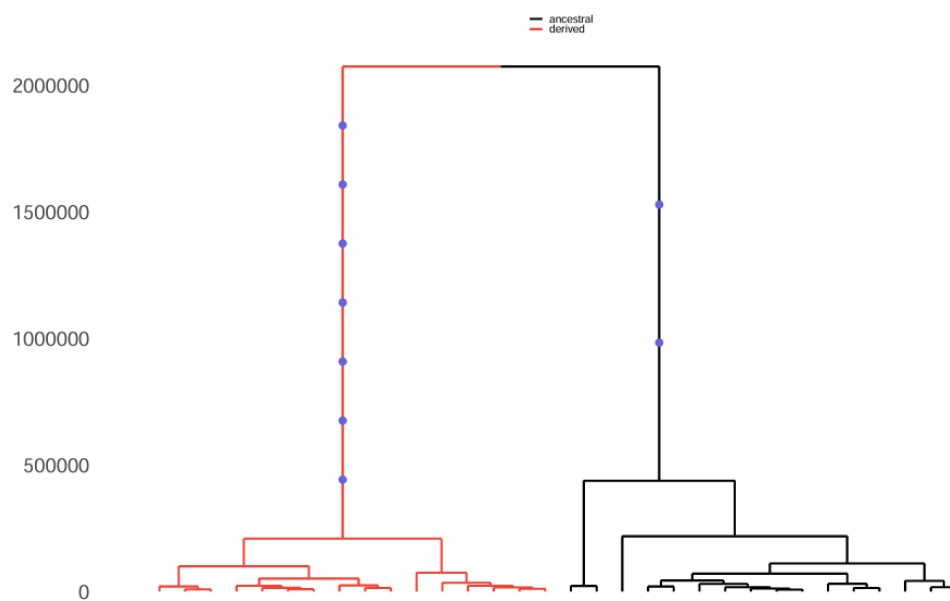
**Rs1518111 – Modern Anadolu**



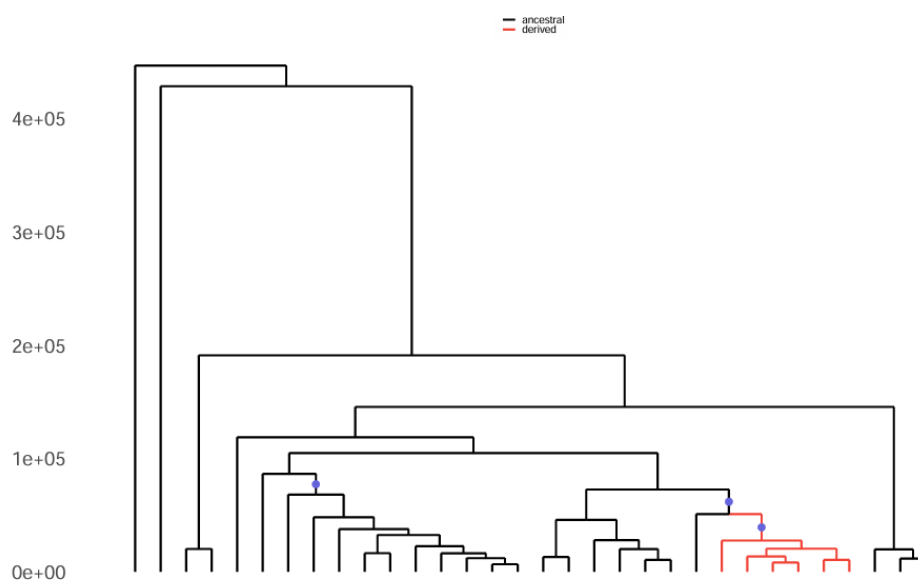
**Rs1800871 - Modern Anadolu**



**Rs3024490 - Modern Anadolu**

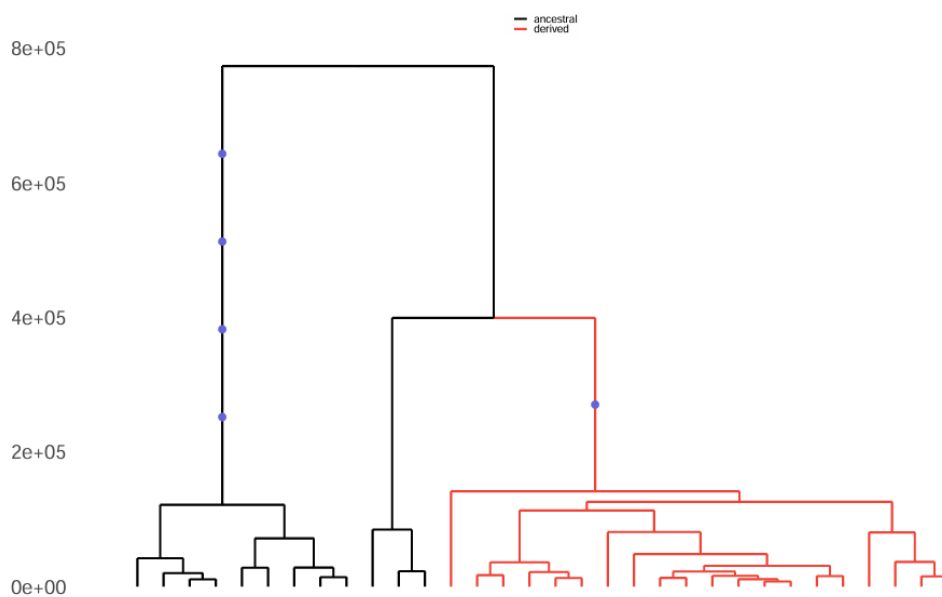


### Rs897200 - Modern Anadolu

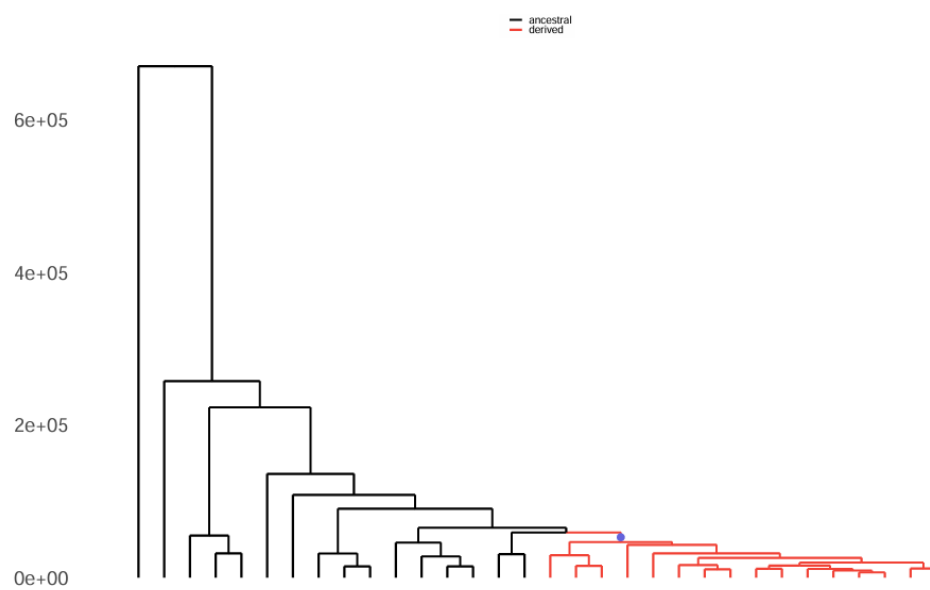


### Rs3783550 - Modern Anadolu

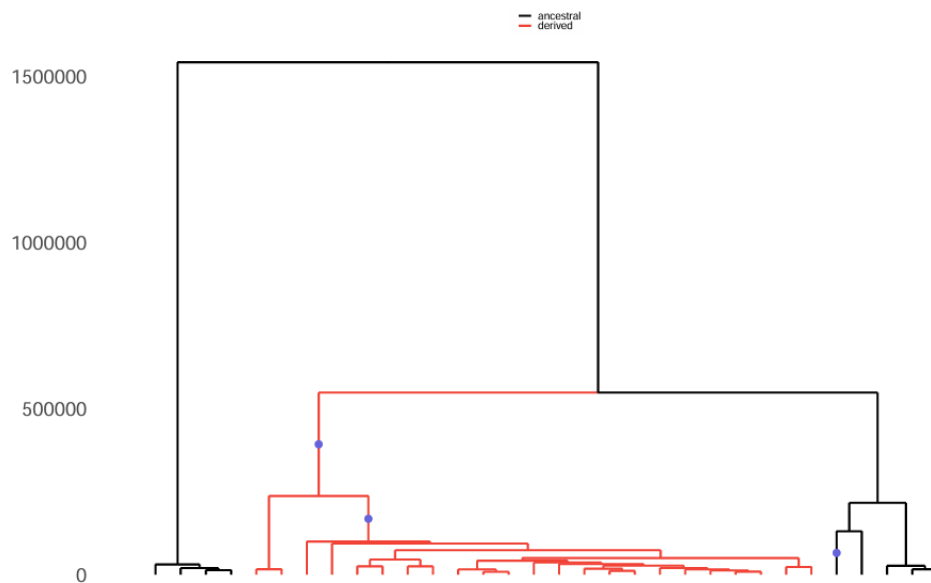




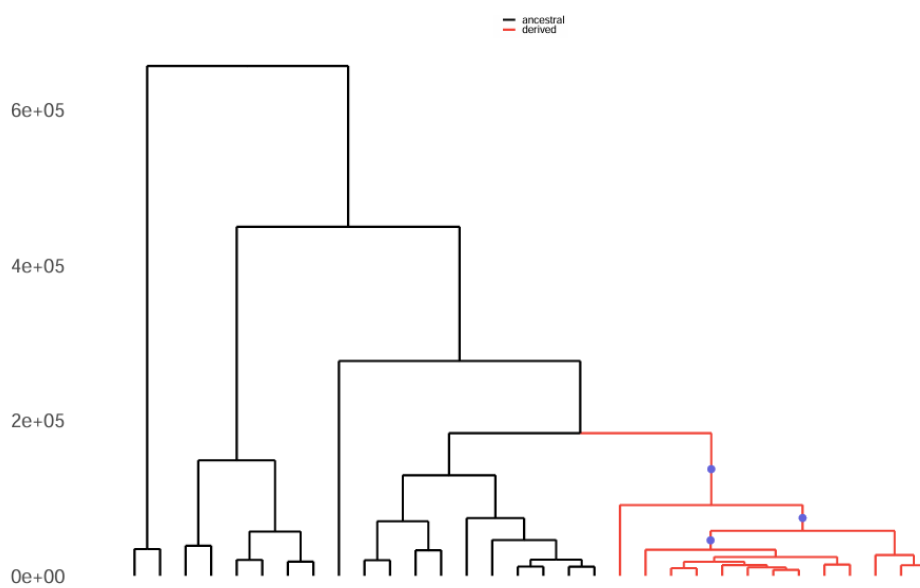
**Rs7574070 - Modern Anadolu**



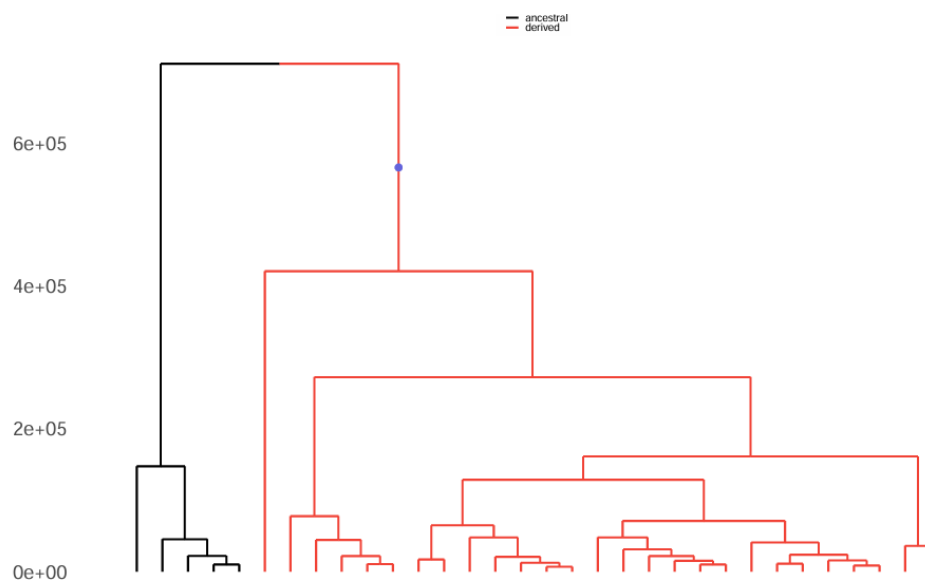
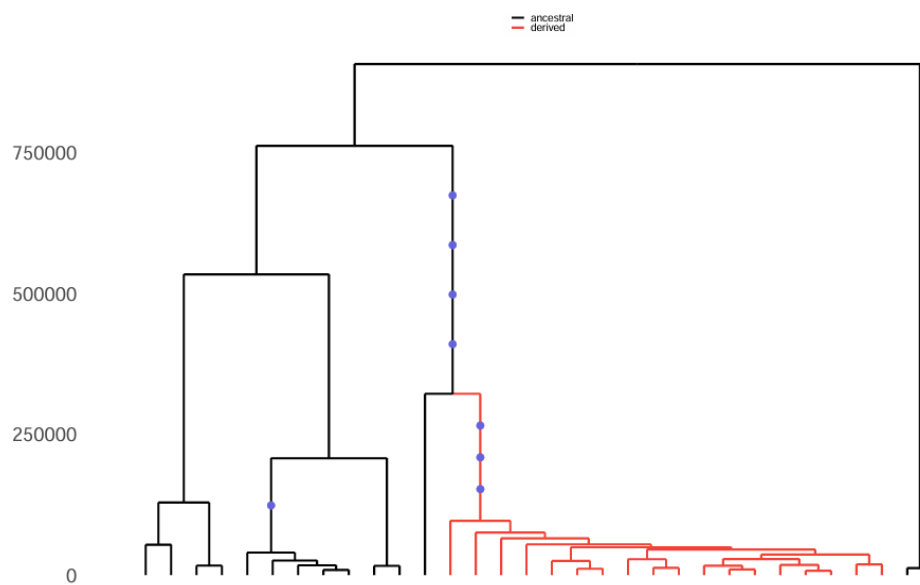
**Rs76830965 - Modern Anadolu**



**Rs2442736 - Modern Anadolu**



**Rs4896243 - Modern Anadolu**

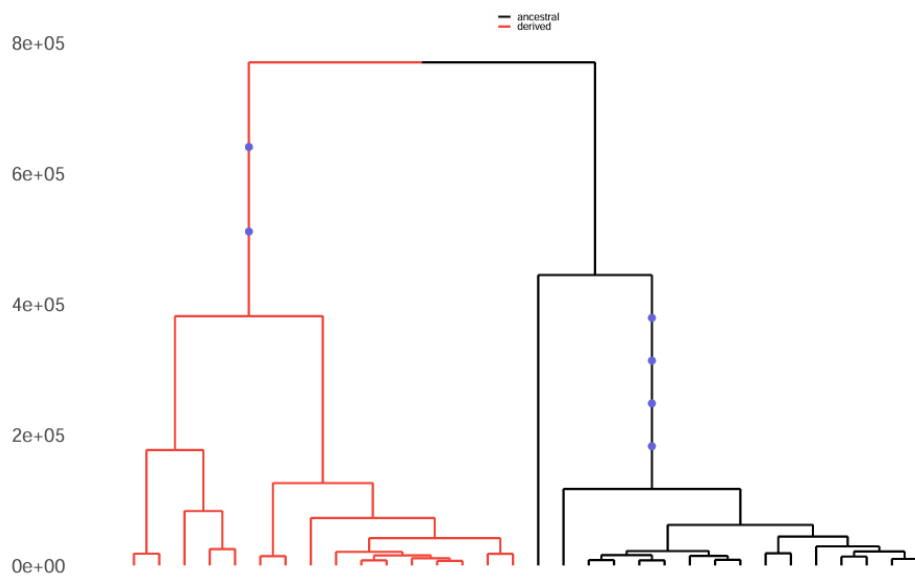
**Rs4959053 - Modern Anadolu****Rs9266490 - Modern Anadolu**



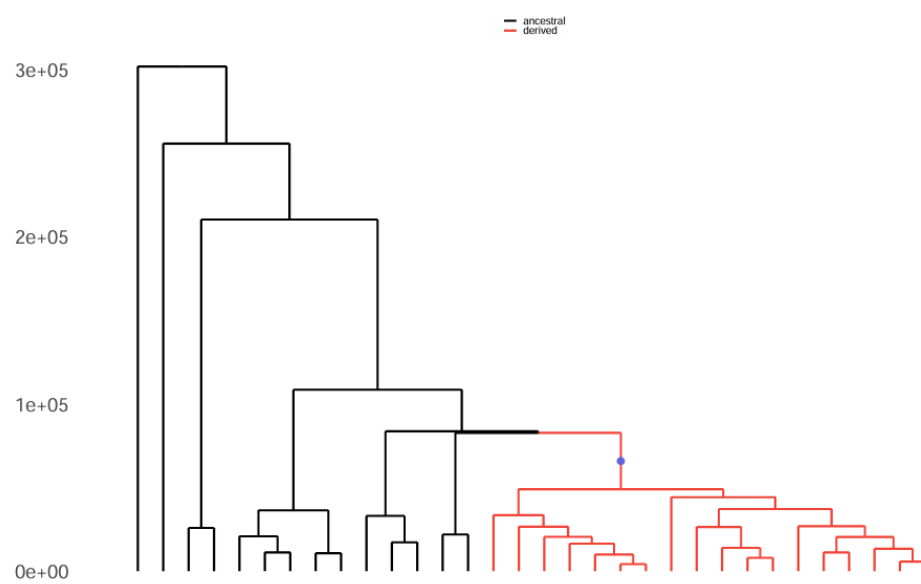
**Rs2230801 – Antik Anadolu**



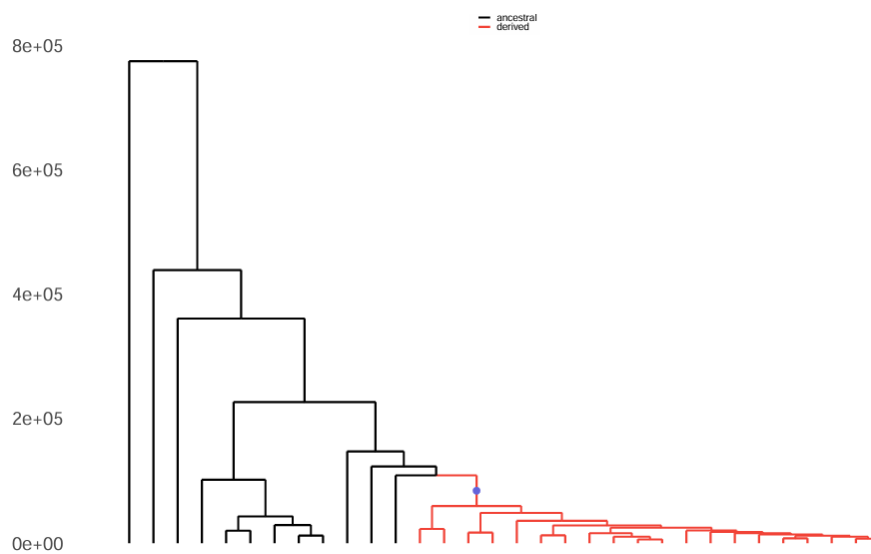
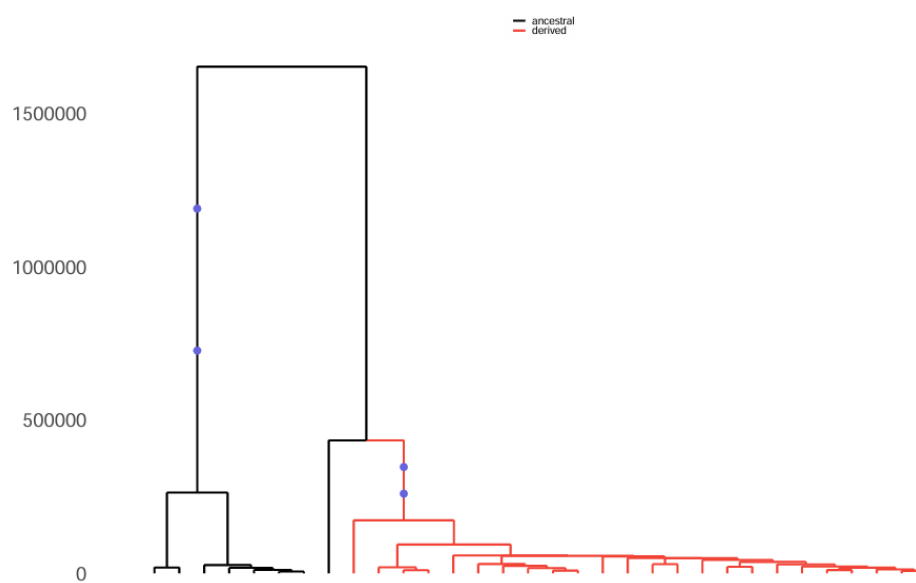
**Rs224127 - Modern Anadolu**

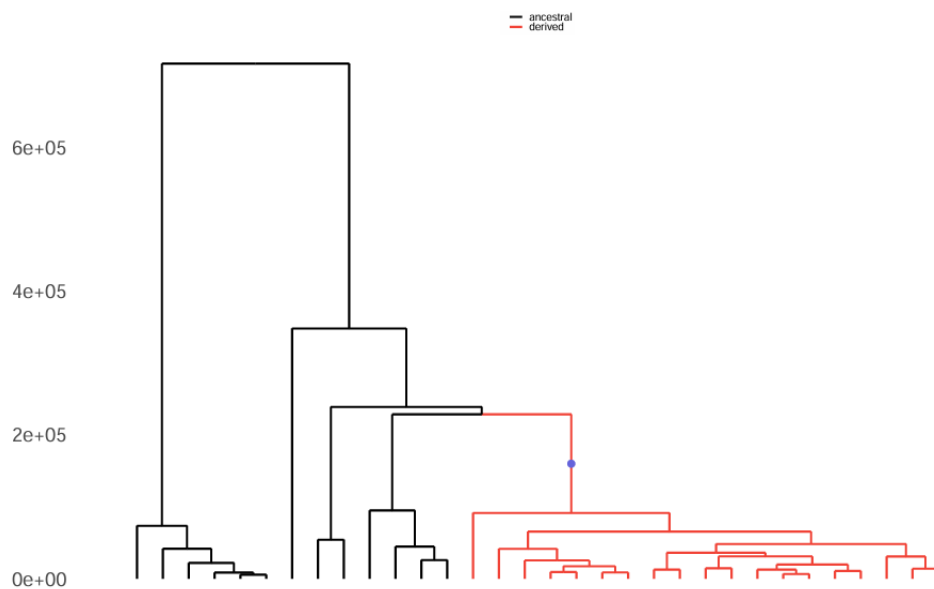


**Rs1660760 - Modern Anadolu**

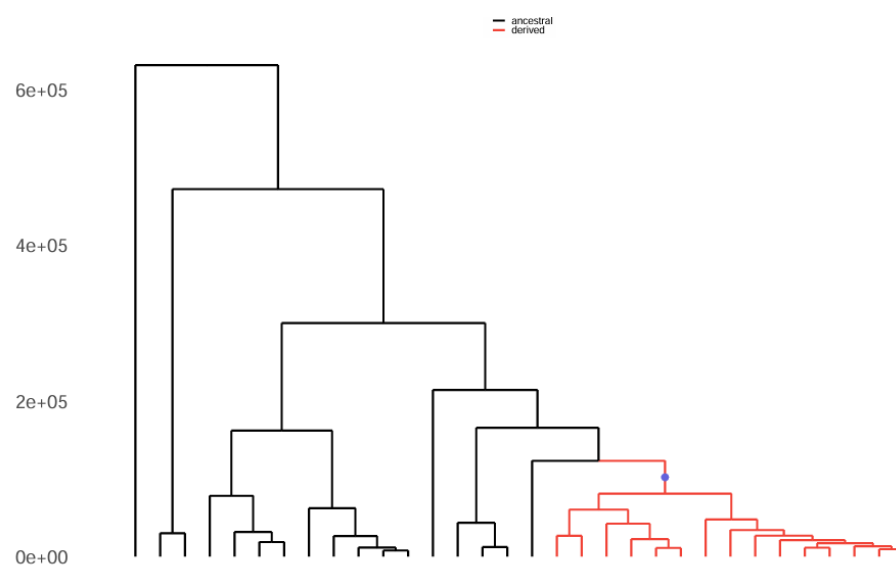


**Rs12220700 - Modern Anadolu**

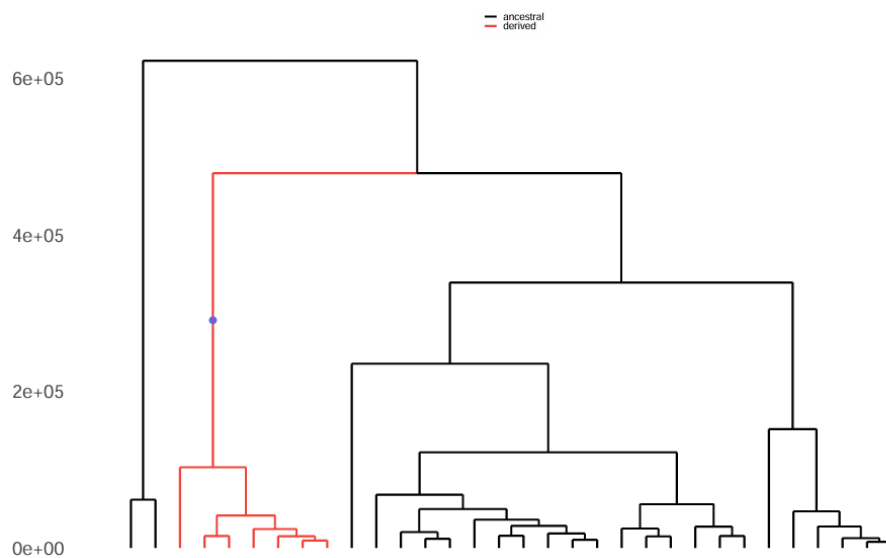
**Rs2848479 - Modern Anadolu****Rs2617170 - Modern Anadolu**



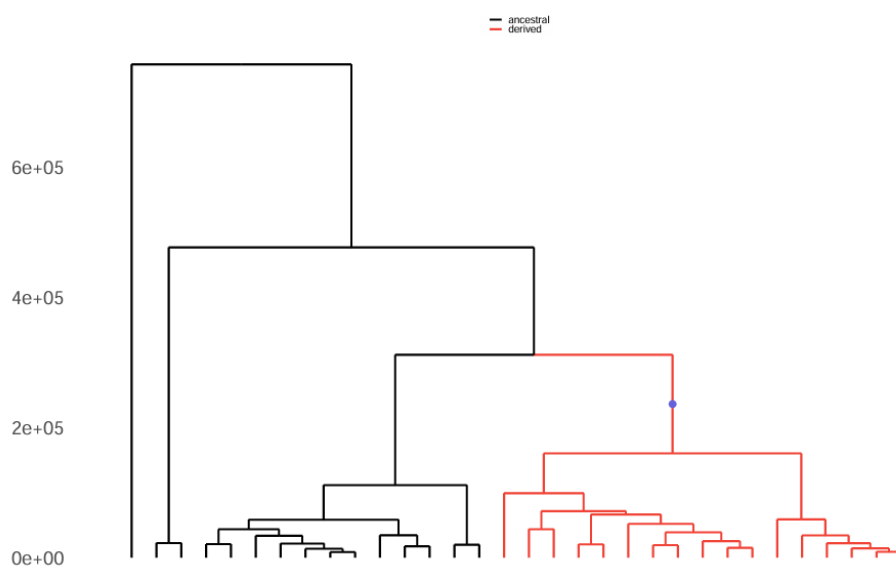
**Rs4149584 - Modern Anadolu**



**Rs2121034 - Modern Anadolu**

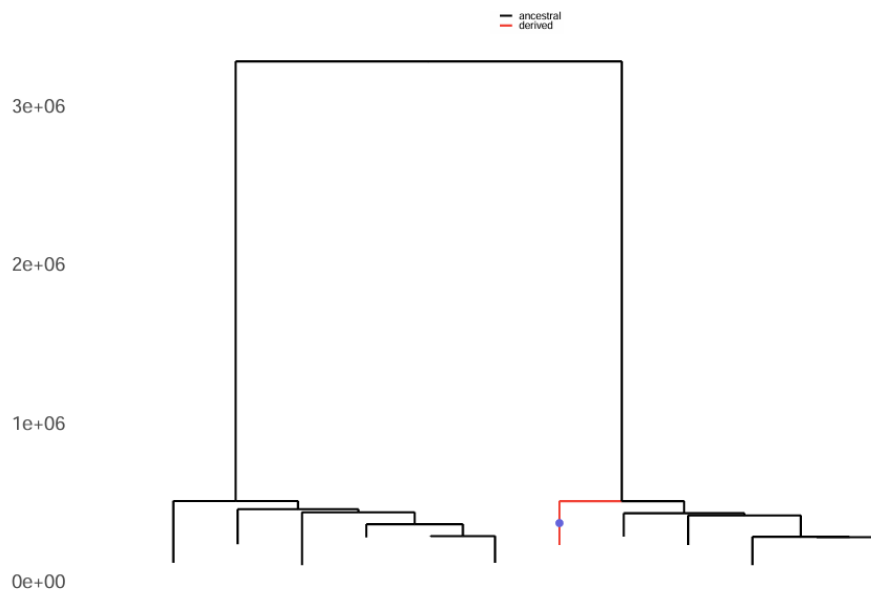


**Rs7203487 - Modern Anadolu**

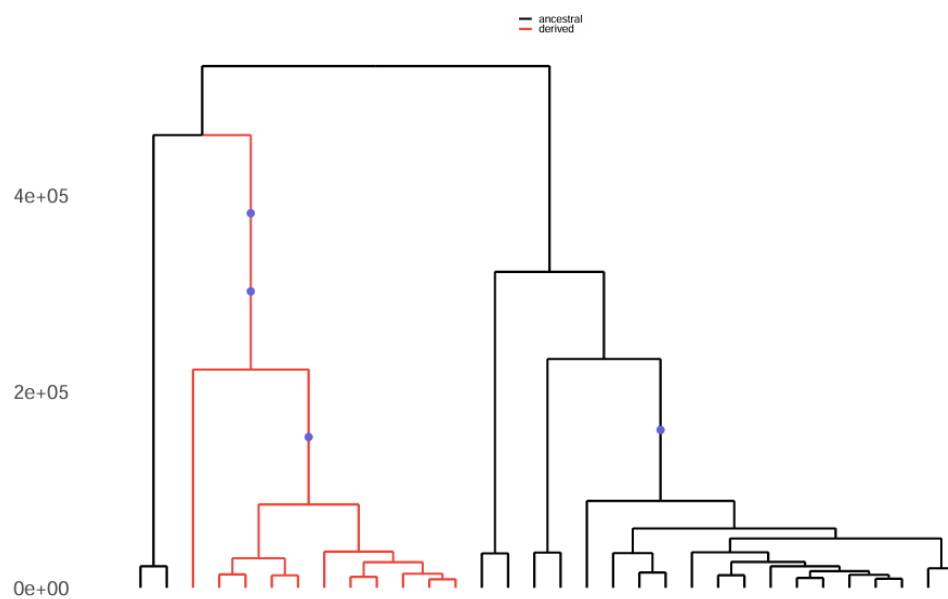


**Rs1117433 - Modern Anadolu**





### Rs61732874 – Antik Anadolu



### Rs913678 – Modern Anadolu

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### A. Kişisel Bilgiler

**Adı Soyadı:** Damla Karadavut

**İletişim Adresi:** Hacettepe Üniversitesi Biyoinformatik Anabilim Dalı Sıhhiye Kampüsü  
06100 Ankara

**Telefon Numarası:** 05315904822

**Eposta Adresi:** damlakrdvt@gmail.com

### B. Eğitim Bilgileri

YIL	FAKÜLTE/BÖLÜM	KURUM	DERECE
2016-2021	Fen Edebiyat Fakültesi/ Biyoloji	Orta Doğu Teknik Üniversitesi	Lisans
2022-Halen	Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Biyoinformatik	Hacettepe Üniversitesi	Yüksek Lisans

### C. İş Tecrübesi

YIL	KURUM	GÖREV
2022-2024	Hacettepe Üniversitesi Biyoinformatik Anabilim Dalı	Proje Bursiyeri (TÜBİTAK)

### D. PROJELER

PROJE	TARİH
TÜBİTAK ARDEB 3501 Projesi (121Z025)	2022-2024
Hacettepe Üniversitesi BAP Lisansüstü Tez Projesi (TYL-2023-20649)	2023-2024