

# SİVAS'TAKİ AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARININ MEFV GEN MUTASYONLARI BAKIMINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

## *Evaluation of Familial Mediterranean Fever Patients in Sivas in Terms of MEFV Gene Mutations*

Abdussamed Yasin DEMİR<sup>1</sup>  Ömer YAKAR<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Erzinan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, ERZİNCAN, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Sivas Numune Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, SİVAS, TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Ailesel Akdeniz Ateşi, *MEFV* genindeki mutasyonların yol açtığı otozomal resesif geçişli otoinflamatuar multisistemik genetik bir hastalıktır. Ülkemizde sık görülen bir hastalık olmakla birlikte hastalığa sebep olan mutasyonların tipi ve sıklıkları bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Bu çalışmada, ilimizde Ailesel Akdeniz Ateşi ön tanısı alan hastalarda *MEFV* geni mutasyonlarının tiplerinin ve sıklıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ailesel Akdeniz Ateşi ön tanısı ile Tıbbi Genetik kliniğimize yönlendirilen 495 hasta çalışmaya dahil edildi. Real-Time PCR yöntemi ile *MEFV* geninde sık görülen mutasyonlar açısından analiz edilen hastaların bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların %44.4'ünde *MEFV* geninde mutasyon saptanırken %55.6'sında ise araştırılan bölgelere ilişkin mutasyon saptanmadı. En sık saptanan genotiplerin frekans yüzdeleri incelendiğinde; M694V/- (%47.40), V726A/- (%15.90), M680I(C)/- (%9.99); alellerin frekans yüzdeleri ise M694V (%52.8), V726A (%16.8), M680I(C) (%13.6) olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmanın sonuçları Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında görülen *MEFV* geni mutasyonlarındaki heterojeniteyi desteklemektedir. *MEFV* geninde saptanan mutasyon tipleri ve sıklıkları bakımından minör farklılıklar gözlemlense de elde edilen bulgular Türk popülasyonunda gerçekleştirilen diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur. İlimizdeki Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının genotip dağılımlarının güncel verileri literatüre katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Ailesel Akdeniz Ateşi, *MEFV* geni, mutasyon

### ABSTRACT

**Objective:** Familial Mediterranean Fever is an autosomal recessive autoinflammatory multisystemic genetic disease caused by mutations in the *MEFV* gene. Although it is a common disease in our country, the type and frequency of mutations that cause the disease vary regionally. In this study, it was aimed to determine the types and frequencies of *MEFV* gene mutations in patients diagnosed with Familial Mediterranean Fever in our province.

**Material and Methods:** A total of 495 patients referred to our Medical Genetics clinic with a preliminary diagnosis of Familial Mediterranean Fever were included in the study. The findings of the patients who were analyzed for common mutations in the *MEFV* gene with the Real-Time PCR method were evaluated retrospectively.

**Results:** Mutations in the *MEFV* gene were detected in 44.4% of the patients included in the study, while no mutations related to the investigated regions were detected in 55.6%. The frequency of the most frequently detected genotypes in terms of percentage were M694V/- (47.40%), V726A/- (15.90%), M680I(C)/- (9.99%) and the frequency of alleles were M694V (52.8%), V726A (16.8%), M680I(C) (13.6%).

**Conclusion:** The results of the study support the heterogeneity in *MEFV* gene mutations seen in Familial Mediterranean Fever patients. Although minor differences are observed in the types and frequencies of mutations detected in the *MEFV* gene, the findings are consistent with the results of other studies conducted in the Turkish population. Current data on the genotype distributions of Familial Mediterranean Fever patients in our city will contribute to the literature.

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever, *MEFV* gene, mutation



Yazışma Adresi / Correspondence:

Erzinan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, ERZİNCAN, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905397430776

Geliş Tarihi / Received: 02.05.2023

Dr. Abdussamed Yasin DEMİR

E-posta / E-mail: ayasindemirr@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 22.07.2023

## GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever (FMF): OMIM#249100), tekrarlayan kısa süreli ateş ile birlikte karın, göğüs ve eklem ağrıları, eritem benzeri deri lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1). Hastaların klinik özellikleri; yaş, etnik köken, mutasyon tipi ve kolşisin kullanımına göre değişkenlik gösterir (2,3). FMF özellikle Türk, Yahudi, Arap, Ermeni gibi Akdeniz havzası kökenli popülasyonlarda yaygın olmasına rağmen son yıllarda artan seyahat ve göçler nedeniyle dünya çapında görülmektedir (4,5). Dünya genelinde en yüksek prevalansın Türkiye'de görüldüğü bilinmektedir (6). Türkiye'de FMF prevalansının 1/1000 olduğu bildirilmiştir (7). FMF hastalığı Mediterranean Fever (MEFV) geninde meydana gelen mutasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (8). On ekzondan oluşan bu gen 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalizedir (9). MEFV geni, 781 aminoasitten oluşan pirin isimli proteini kodlar (10). Bu protein FMF atakları sırasında inflamasyon yerinde nötrofilleri aktive ederek inflamasyonun inhibe edilmesinde rol alır (11). MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan defektif proteinin ise inflamasyonu baskılayamadığı düşünülmektedir (12). Sonuç itibarıyla klinik olarak ateş, serozit bulguları ve laboratuvar olarak akut faz proteinlerinde yükseklik ile karakterize iflamatuvar ataklar ortaya çıkar (12). FMF hastalarında, klinik bulguların ve hastalığın şiddetinin değişkenlik göstermesi MEFV geninde ortaya çıkan farklı mutasyonlar ile açıklanabilmekte ve bu mutasyonlar hastalığın fenotip-genotip korelasyonunun kurulmasına yardımcı olabilmektedir (6). Literatürde bugüne kadar MEFV geni üzerinde 300'den fazla mutasyon ve polimorfizm tanımlanmış ve bu değişikliklerin büyük kısmının 2, 3, 5 ve 10. ekzonlarda olduğu gösterilmiştir (1,13). Ülkemizde çeşitli bölgelerde FMF mutasyon tiplendirmesi ve taşıyıcı sıklıkları üzerine çalışmalar yapılmış ve mutasyon sıklıkları bakımından farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Bu bağlamda çalışmamızda FMF ön tanısı ile merkezimize gönderilen hastalarda MEFV

geninde yaygın görülen mutasyonların sıklığı ve dağılımı değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, 01.01.2022-31.03.2023 tarihleri arasında hastanemizin farklı birimlerinden FMF ön tanısı ile Tıbbi Genetik kliniğimize yönlendirilen ve genetik laboratuvarımızda MEFV geni mutasyonları açısından analiz edilen 495 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Poliklinik muayenesi sırasında hastalardan hasta onam formları alındı. Bu çalışma, Dünya Tıp Birliği ve Helsinki Bildirgesi'ne göre etik sorumluluklar dikkate alınarak gerçekleştirildi ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2023-08/3 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

MEFV gen analizi için hastalardan 2 ml periferik venöz kan örnekleri alınarak etilen diammin tetra asetik asitli (EDTA) tüplere konuldu. Genomik materyal, QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen GmbH) ile izole edildi. Elde edilen DNA'ların konsantrasyonu ve kalitesi Nanodrop spektrofotometre (Thermo Scientific, USA) ile ölçüldü. Analiz için uygun saflık ve konsantrasyona (OD260/OD280, 1.8-2.0) sahip olan DNA'lar çalışmaya dahil edildi. Elde edilen DNA örnekleri Real-Time PCR yöntemi ile FMF hastalığında sık görülen mutasyonlar açısından analiz edildi (Tablo 1).

Verilerin istatistiksel analizi için, SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows v22.0) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, heterojenik değişkenler için ise frekans dağılımı ve yüzde olarak hesaplandı.

## BULGULAR

FMF hastalığı ön tanısı ile merkezimize yönlendirilen ve çalışmaya dahil edilen 495 hastanın %44.4'ünde mutasyon saptanırken %55.6'sında ise araştırılan bölgelere ilişkin mutasyon saptanmadı. İncelenen mutasyonları ve lokasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** İncelenen MEFV mutasyonları ve lokasyonları

Mutasyon	Lokasyon	Mutasyon	Lokasyon
P369S	Ekzon 3	M694V	Ekzon 10
R408Q	Ekzon 3	M694I	Ekzon 10
F479L	Ekzon 5	K695R	Ekzon 10
M680I(A)	Ekzon 10	V726A	Ekzon 10
M680I(C)	Ekzon 10	A744S	Ekzon 10
I692del	Ekzon 10	R761H	Ekzon 10

Mutasyon saptanan hastaların %86.36'sının heterozigot, %9.09'unun bileşik heterozigot ve %4.54'ünün homozigot mutasyon taşıdığı saptanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2:** FMF hastalarında genotiplerin dağılımı

Mutasyon tipi	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Heterozigot	190	86.36
Bileşik Heterozigot	20	9.09
Homozigot	10	4.54
Toplam	220	44.4
Normal Genotip	275	55.6
<b>Genel Toplam</b>	<b>495</b>	<b>100</b>

Hastalarda en sık gözlenen genotip M694V/- (%47.40) olmuştur. Bunu sırasıyla V726A/- (%15.90) ve M680I(C)/- (%9.99) genotipleri takip etmektedir. Hastalarda gözlenen diğer genotipler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Gözlenen mutasyonların alel frekansları incelendiğinde en sık rastlanan mutasyon %52.8 ile M694V'dir. Bu mutasyonu sırasıyla V726A (%16.8) ve M680I(C) (%13.6) mutasyonları takip etmektedir. Hastalarda gözlenen mutasyonların alel frekansı dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3:** MEFV geninde saptanan mutasyonların dağılımı ve frekansları

Mutasyon Tipi	Genotip	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Heterozigot	M694V/-	104	47.40
	V726A/-	35	15.90
	M680I(C)/-	22	9.99
	A744S/-	8	3.63
	R761H/-	7	3.18
	R408Q/-	5	2.27
	K695R/-	4	1.81
	P369S/-	2	0.90
	M680I(A)/-	1	0.45
	M694I/-	1	0.45
	F479L/-	1	0.45
	<b>Toplam</b>		<b>190</b>
Bileşik Heterozigot	M680I(C)/M694V	6	2.72
	M694V/V726A	4	1.81
	R761H/F479L	2	0.92
	P369S/R761H	1	0.49
	M680I(C)/V726A	1	0.49
	M680I(A)/V726A	1	0.49
	M694V/F479L	1	0.49
	M680I(C)/R761H	1	0.49
	M694V/M694I	1	0.49
	P369S/F479L	1	0.49
F479L/V726A	1	0.49	
<b>Toplam</b>		<b>20</b>	<b>9.09</b>
Homozigot	M694V	8	3.63
	M680I(C)	2	0.90
<b>Toplam</b>		<b>10</b>	<b>4.54</b>
<b>Genel Toplam</b>		<b>220</b>	<b>100</b>

**Tablo 4:** Gözlenen mutasyonların alel frekans dağılımı

Mutasyon	Alel Sayısı	Yüzde (%)
M694V	132	52.8
V726A	42	16.8
M680I(C)	34	13.6
R761H	11	4.4
A744S	8	3.2
F479L	6	2.4
R408Q	5	2
K695R	4	1.6
P369S	4	1.6
M680I(A)	2	0.8
M694I	2	0.8
I692del	0	0
<b>Toplam</b>	<b>250</b>	<b>100</b>

## TARTIŞMA

FMF, Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde prevalansı daha yüksek olan otozomal resesif geçişli sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın majör belirtileri ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı ve deri lezyonlarıdır (1). FMF hastalığının etiolojisinde rol alan *MEFV* geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olmuştur. *MEFV* genindeki mutasyonların çeşidi ve sayısı toplumlar arasında değişiklik göstermektedir (2). FMF prevalansının ülkemizde yüksek olması nedeniyle sebebi bilinmeyen ateş ve karın ağrısı bulunan hastalar, moleküler temelinin anlaşılması ve tanı konulması amacıyla FMF ön tanısı ile genetik laboratuvarlarına yönlendirilmektedir. Çalışmamızda FMF ön tanısı ile laboratuvarımıza gönderilen hastalar ülkemizde sık görülen 12 mutasyon açısından değerlendirilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen 495 hastanın 220'sinde (%44.4) mutasyon saptanırken 275'inde (%55.6) araştırılan bölgelere ilişkin mutasyon saptanmamıştır. Yeşilada ve arkadaşları hastaların %47.21'inde, Çilingir ve arkadaşları hastaların %47.5'inde, Dönder ve arkadaşları hastaların %42.85'inde mutasyon saptamışlardır (2,6,10). Elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmalar ile uyum içerisindedir.

Çalışmamızdaki mutasyonlu olgular içerisinde heterozigotluk oranı %86.36, bileşik heterozigotluk oranı %9.09, homozigotluk oranı %4.54 olarak bulunmuştur. Binici ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen güncel bir çalışmada heterozigotluk oranı %74.13, bileşik heterozigotluk oranı %16.43, homozigotluk oranı %9.44 olarak bulunmuştur (5). Çilingir ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada heterozigotluk oranı %60.77, bileşik heterozigotluk oranı %22.56, homozigotluk oranı %16.65 olarak bulunmuştur (6). Elde ettiğimiz sonuçlar özellikle genotiplerin sıralaması yönünden benzer çalışmaların sonuçları ile uyum içerisindedir. Ayrıca, çalışmamızda elde edilen %86.36'lık heterozigot mutasyon oranının ülkemizde gerçekleştirilen diğer çalışmalardan daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda saptadığımız mutasyonların görülme sıklıkları sırasıyla M694V/- (%47.40), V726A/- (%15.90) ve M680I(C)/- (%9.99) olarak belirlenmiştir. Türk FMF çalışma grubu tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada en sık gözlenen mutasyonlar sırasıyla M694V (%51.4), M680I (%14.4), V726A (%8.6) olarak bildirilirken (14), diğer bir çalışmada M694V (%67.2), V726A (%15.5), M680I (%12) olarak bulunmuştur (15). Özdemir ve arkadaşları Sivas'ta gerçekleştirdikleri bir çalışmada gözlemledikleri mutasyon prevalansını sırasıyla M694V (%43.12), E148Q (%20.18), M680I(C) (%15), V726A (%11.32) olarak bildirmişlerdir (16). Teker ve Öz yeni nesil sekanslama yöntemi ile *MEFV* genine ait tüm kodlayan bölgeleri ve ekzon-intron birleşim yerlerini inceledikleri çalışmalarında en sık gözlenen mutasyonları sırasıyla M694V (%46.6), V726A (%14.5), M680I (%14) olarak bildirmişlerdir (4). Çalışmamızda saptadığımız mutasyonların alel frekansları ise M694V (%52.8), V726A (%16.8), M680I(C) (%13.6) olarak bulunmuştur. Teker ve Öz'ün 220 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada alel frekansları M694V (%46.6), V726A (%14.5), M680I(C) (%14) olarak tespit edilmiştir (4). Yine benzer bir çalışmada Torun ve arkadaşları ise alel frekanslarını M694V (%63.34), M680I (%14.94), V726A (%9.87) olarak bildirmişlerdir

(12). Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde I692del mutasyonuna bizim çalışmamızda da rastlanmamıştır (7,10). Ülkemizde gerçekleştirilen benzer çalışmalar ile çalışmamızın verileri birlikte değerlendirildiğinde çalışmaların çoğunda M694V, V726A, M680I(C) mutasyonlarının ortak en sık gözlenen mutasyonlar olduğu ve genel olarak bölgeler arasında MEFV gen mutasyonları alel frekansları bakımından benzerlik gözlemlendiği sonucuna varılmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, FMF ön tanısı ile değerlendirilen hastalarımızda MEFV gen mutasyonlarının dağılımı ve alel frekanslarının ülkemizde FMF hasta gruplarında daha önce bildirilen veriler ile uyumlu olduğunu göstermiştir. FMF mutasyonlarının saptanması klinik tanının konfirme edilmesine, zaman kaybetmeden kolşisin tedavisine başlanmasına, taşıyıcılık oranının yüksek olduğu ülkemizde hasta yakınlarının da belirlenen mutasyon açısından değerlendirilmesine imkân sağlamaktadır. FMF hastalığında sık görülen mutasyonlar dışında diğer bazı mutasyonların da hastalığa sebep olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, diğer yöntemlerle kıyaslandığında daha yüksek bir maliyete sahip olmakla birlikte özellikle FMF hastalığı prevalansı yüksek olan ülkelerde MEFV geninin yeni nesil sekanslama yöntemi ile analiz edilmesi yaygın, nadir veya bilinmeyen mutasyonların tespit edilmesine katkı sağlayacaktır.

*Çıkar Çatışması Beyanı:* Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

*Katkı Oranı Beyanı:* Anafikir/Planlama: ÖY, AYD; Analiz/Yorum: ÖY, AYD; Veri Sağlama: ÖY; Yazım: AYD; Gözden Geçirme ve Düzeltme: ÖY, AYD; Onaylama: ÖY

*Destek ve Teşekkür Beyanı:* Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

*Etik Kurul Onamı:* Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.04.2023 tarihinde 2023-08/3 no'lu karar ile alınmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Taşdemir P. Konya Bölgesi'nde MEFV Gen mutasyonlarının sıklığı ve dağılımı. Bozok Tıp Dergisi. 2018;8(3):35-9.
2. Yeşilada E, Savaci S, Yüksel Ş, Gülbay G, Otlı G, Kaygusuzoğlu E. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2005;12(4):235-8.
3. Yıldırımkaya MM, Erden G, Torun GO, Uğuz N, Bal C. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları sıklığının incelenmesi. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2008;65(1):1-5.
4. Düzkale Teker N, Öz Ö. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında MEFV geninin NGS ile analizi: Tek merkez deneyimi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2020;17(3):454-9.
5. Binici M, Tekeş S, Balkan M, Oral D, Yücel İ, Tunç Ş. Çocuk Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında MEFV mutasyonlarının dağılımı: Türkiye'nin güneydoğusunda tek merkezli çalışma. Dicle Tıp Dergisi. 2022;49(2):361-6.
6. Çilingir O, Durak Aras B, Arslan S, Kutlay Ö, Erzurumluoğlu E, Kocagil S ve ark. Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı alan olgularda MEFV geni mutasyonlarının ve allel frekanslarının dağılımı - Tek Merkez Deneyimi. Osmangazi Journal of Medicine. 2018;40(2):39-46.
7. Ülgenalp A. DEGETAM'a Yönlendirilen hastalardaki MEFV geni mutasyonlarının dağılımı. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2009;23(2):53-8.
8. Bozkaya G, Örmen M, Bilgili S, Akşit M. İzmir'de MEFV gen mutasyonlarının sıklığının araştırılması. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2016;14(2):94-9.
9. Evliyaoglu O, Bilici S, Yolbas İ, Kelekçi S, Sen V. Diyarbakır yöresi Ailevi Akdeniz Ateşli çocuklarda MEFV gen mutasyon sıklıkları. Dicle Tıp Dergisi. 2009;36(2):80-4.
10. Dönder A, Dülger H, Balahoroğlu R, Çokluk E, Şekeroğlu MR. Retrospektif moleküler bir

- çalışma: FMF ön tanısı alan hastalarda *MEFV* gen mutasyonları. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2012;10(3):94-8.
11. Köçeroğlu R, Şekeroğlu MR, Balahoroğlu R, Çokluk E, Dülger H. Van ve çevresindeki çocuklarda ailesel Akdeniz Ateşi gen mutasyonlarının sıklığı. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2014;12(3):125-30.
  12. Torun D, Tekgöz E, Kavuş H, Öztuna A, Akar H, Çınar M ve ark. FMF hastalarındaki *MEFV* gen mutasyon sıklığı ve mutasyonların dağılımı: Tek bir merkezden geniş bir hasta grubunun analizi. Gülhane Tıp Dergisi. 2017;59(1):247.
  13. Bayrak M, Çadircı K, Yaralı O. Bölgemizdeki ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının *MEFV* gen mutasyon tiplerinin sıklığı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019;21(2):254-60.
  14. Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine. 2005;84(1):1-11.
  15. Yalçınkaya F, Cakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. Rheumatology. 2000;39(1):67-72.
  16. Özdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, Candan F, Koksall B, Sümer H et al. Prevalence of known mutations in the *MEFV* gene in a population screening with high rate of carriers. Molecular Biology Reports. 2011;38(5):3195-200.