

## BÖLGEMİZDEKİ AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARININ MEFV GEN MUTASYON TİPLERİNİN SIKLIĞI

*The Frequency of MEFV Gene Mutations for Familial Mediterranean Fever*

Muharrem BAYRAK<sup>1</sup>, Kenan ÇADIRCI<sup>2</sup>, Oğuzhan YARALI<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge EAH, İç Hastalıkları Kliniği, ERZURUM, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge EAH, Genetik Bölümü, ERZURUM, TÜRKİYE

### ÖZ

### ABSTRACT

**Amaç:** Ailesel Akdeniz ateşi otozomal resesif geçen ve MEFV genindeki mutasyonların yol açtığı genetik bir hastalıktır. Bölgemizde sık görülen genetik bir hastalık olması ve mutasyonlarla ilgili epidemiyolojik verilerin az olması nedeniyle ailesel Akdeniz ateşi vakalarında, MEFV mutasyonlarının tiplerinin ve sıklığının belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 212 MEFV mutasyonu saptanmış hasta dâhil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. MEFV mutasyon analizi Next Generation Sequence yöntemi ile yapıldı.

**Bulgular:** Çalışma hastalarının 116 (%54.71)'i kadın ve 96 (%45.29)'i erkekti. En sık saptanan MEFV mutasyonu M694V (%34.9) idi. E148Q (%26), V726A (%16) ve M68OI (%8.3) diğer sık saptanan mutasyon tipleriydi. MEFV mutasyonu saptanan hastaların cinsiyetlere göre dağılımları incelendiğinde; erkeklerde M694V, E148Q, V726A, M68OI ve R761H mutasyonları, kadınlarda ise M694V, E148Q, V726A, M68OI ve P369S mutasyonlarının daha sık olduğu izlendi.

**Sonuç:** MEFV mutasyon tiplerinin sıklığını belirlemek amacıyla yapılan çalışmamızda ailevi Akdeniz ateşi hastalığının bazı bölgelerde yüksek oranda gözlemlendiği ve bu farklı oranların toplumlar arasında farklılıklara yol açabileceği gösterilmiştir. MEFV mutasyon tiplerinin sıklığının bölgeden bölgeye ve popülasyondan popülasyona değişebileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle, değişen nüfus ve komşu ülkelerin istikrarsızlığı nedeniyle, bölgemizde ve ülkemizde MEFV mutasyon tiplerinin sıklığını belirlemeye yönelik geniş nüfus temelli çalışmalar yapılmalıdır.

**Objective:** Familial mediterranean fever is an autosomal recessive genetic disease caused by mutations in the MEFV genes. It was aimed to determine the types and frequency of MEFV mutations in Familial mediterranean fever cases due to the fact that there is a common genetic disease in our region and a low epidemiological data related to the mutations.

**Material and Methods:** A total of 212 FMF patients with MEFV mutations were included in the study. The data of the patients were retrospectively reviewed. The MEFV mutation analyses were performed using the Next Generation Sequence method.

**Results:** Of these patients, 116 (54.71%) were female and 96 (45.29%) were male. M694V (34.9%) was the most common mutation type, E148Q (26%), V726A (16%), M68OI (8.3%) were the other common mutation types. When the distribution of patients with MEFV mutation was examined according to gender, it was observed that M694V, E148Q, V726A, M68OI, and R761H mutations were more frequent in men while M694V, E148Q, V726A, M68OI, and P369S mutations were more frequent in women.

**Conclusion:** In our study which was conducted to determine the frequency of MEFV mutation types, it has been shown that familial Mediterranean fever disease is observed in a high rate in some regions and it has also shown that these different rates can lead to differences between societies. We think that the frequency of MEFV mutation types may change from region to region and from population to population. Therefore, because of changing population and the instability of neighboring countries, large population-based studies aimed to determine the frequency of MEFV mutation types should be made due to the in our region and in our country.

**Anahtar Kelimeler:** Ailesel Akdeniz ateşi, mutasyon, MEFV gen

**Keywords:** Familial mediterranean fever, mutation, MEFV gene



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge EAH, İç Hastalıkları Kliniği, 25240, ERZURUM, TÜRKİYE

**Tel / Phone:** +905385555933

**Geliş Tarihi / Received:** 03.04.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-2760-4181, <sup>2</sup>0000-0003-2765-4288

**Dr. Muharrem BAYRAK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge EAH, İç Hastalıkları Kliniği, 25240, ERZURUM, TÜRKİYE

**E-posta / E-mail:** muhabayrak@hotmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 10.08.2019

<sup>3</sup>0000-0002-0107-5720

## GİRİŞ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), kendi kendini sınırlayan ve tekrarlayan ateş, poliserozit atakları ile karakterize olan bir otoenflamatuvar hastalıktır (1,2). Otoenflamatuvar hastalıklar, enflamatuvar yanıtları düzenleyen yolaktaki proteinleri kodlayan genlerle ilgili defektler sonucu tekrarlayan sistemik enflamasyon atakları ile karakterize bir hastalık grubu olarak tanımlanır (3,4). Bu grubun en sık görülen ve en iyi bilinen üyesi olan AAA, caspase-1 ve interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) yolakları ile anti-enflamatuvar aktivitede önemli bir rol oynayan pyrin adlı molekülü kodlayan MEFV genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (5,6). Çoğunlukla nötrofil ve makrofajlarda eksprese edilen pyrin, fonksiyonlarını bozan mutasyonların bir sonucu olarak, pyrin'in caspase-1 tarafından IL-1 $\beta$ 'nin üretimi üzerindeki düzenleyici etkisinin kalkması ve IL-1 $\beta$ 'nin aşırı üretimi, AAA'da epizodik ateş ve enflamatuvar bulguların ana nedenidir (7,8).

MEFV geni 16. kromozomun (16p13.3) kısa kolunda yerleşiktir. Otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren AAA, Doğu Akdeniz toplumlarında, özellikle Türk, Arap, Ermeni ve Yahudi kökenlilerde yüksek oranlarda izlenmektedir (9).

Ateş ve serozit atakları hastalığın ana klinik tablosunu oluştururken, atak aralarında hasta tamamen sağlıklıdır. Atakların sıklığı değişken olup, %90 vakada ilk atak 20 yaşından önce ortaya çıkar (10). Tanıyı tek başına karşılayacak bir laboratuvar testi henüz yoktur. AAA tanısında hastanın şikayetlerini içeren tıbbi öyküsü, aile öyküsü, etnik köken ve fizik muayene bulguları iyi değerlendirilmelidir. Atak esnasında C-reaktif protein, fibrinojen, eritrosit-sedimentasyon hızı ve nötrofil ile artmış beyaz lökosit sayısı gibi akut faz reaktanlarında bir artış ortaya çıkmaktadır (11).

Klinik pratikte hastalığın tanısını koymak için Tel-Hashomer tanı kriterleri kullanılmaktadır (12). Kolşisin, AAA için ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Atak sıklığını azaltmanın yanı sıra, en

önemli komplikasyonu olarak bilinen ve son dönem böbrek yetmezliğine sebep olan amiloidoz gelişimini önlediği kesin olarak bilinmektedir (13).

MEFV geni üzerinde tespit edilen mutasyon sayısı gün geçtikçe artmaktadır. INFEVERS veri tabanına göre MEFV geni üzerinde 340 farklı mutasyon tespit edilmiştir (14). Mutasyon tiplerinin bilinmesi hastaya yaklaşım açısından önem arz etmektedir. Bilindiği kadarıyla Erzurum bölgesinde AAA hastalarında mutasyon tiplerinin belirlendiği çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle biz de bu çalışmada MEFV mutasyonu saptanan hastalardaki mutasyon tiplerinin belirlemeyi amaçladık.

## BULGULAR

Çalışmamızda 2011-2015 yılları arasında tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı ve ateş gibi şikâyetlerle başvuran ve AAA ön tanısıyla genetik bölümünde MEFV mutasyonu saptanan 212 hastanın mutasyon analizleri ve mutasyon tiplerinin sıklığı incelenmiştir. Çalışma; hastane kayıtlarının retrospektif incelenmesi ile yapılmıştır. Çalışma protokolü, gözden geçirildi ve Helsinki Bildirgesi uyarınca (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 21.06.2017; Karar No: 2017/08-73) onayı alındı.

### *MEFV Mutasyon Analizi*

MEFV mutasyon analizi için venöz kan örnekleri alındı. Hastalardan alınan 2 ml kan Etilendiamin tetraasetik asit'li (EDTA) tüplere koyuldu. Periferik kandan, QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Maryland, Germany) ile DNA elde edildi. Burada yeni nesil dizileme yöntemi (Next Generation Sequencing, NGS) kullanıldı. Alınan sonuçlar ilgili yazılım vasıtasıyla mutant ve yabanıl tip varlığı analiz edildi. Mutant ve yabanıl tip bantların birlikte gözlemlendiği bireyler için heterozigot mutasyon, sadece mutant bantların gözlemlendiği bireyler için homozigot mutasyon, sadece

yabanıl piklerin görüldüğü bireyler için, homozigot normal ifadeleri kullanıldı.

#### İstatistik Analiz

Veriler SPSS versiyon 20 programına aktarıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro Wilk testi ile sınıandı. Normal dağılıma uygunluk durumunda bağımlı değişkenlerde t-testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### TARTIŞMA

İki farklı grup tarafından 1997 yılında yapılan çalışmada AAA için sorumlu gen, 16. kromozom kısa kolunda olduğu tanımlanmıştır (15). MEFV geni üzerinde 340 farklı mutasyon tespit edilmiş olup (14) bu mutasyonlar farklı populasyonlarda farklı sıklıkta ortaya çıkar ve bunların neden olduğu semptom şiddeti mutasyon tipine bağlı olarak hafif ile orta dereceden şiddetli arasında değişir (16). AAA hastalığında hastanın semptomlarına ek olarak MEFV geni çalışılması tanı açısından önemlidir. Riskli olan bireylerin belirlenmesi yine komplikasyonların önceden belirlenip hastalarda kolşisin tedavisinin zamanında başlanması için katkı sağlar. M694V mutasyonu gibi amilodoz riski yüksek bir mutasyonla, E148Q gibi klinik seyri ılımlı olan mutasyonun tespiti hastaların prognozu için önemlidir (17,18). MEFV mutasyonların belirlenmesi, olabilecek akraba evliliklerinde doğacak çocuklarda homozigot ve birleşik heterozigot mutasyonlarının belirlenmesi için fayda sağlar (19).

Türk toplumu, nüfus yoğunluğu, 1/1000 tahmini prevalans ve 1/5 taşıyıcılık oranı ile dünya üzerinde AAA yoğunluğunun en fazla olduğu toplum olduğu ifade edilmektedir. Türk AAA çalışma grubu tarafından bizim ülkemizde yapılan 1090 hastanın genetik analizinin yapıldığı çalışmada M694V (%51.4)

'nin en sık görülen mutasyon olduğunu, bunu M680I (%14.4) ve V726A (%8.6) izlediği bildirilmiştir (20). Çalışmamızda M694V (%34.9) mutasyonunun MEFV mutasyonları içinde en sık izlenen mutasyon türü olduğu görüldü. Çalışmamızda ayrıca E148Q (%26), V726A (%16) ve M680I (%8.3) ile diğer sık tespit ettiğimiz mutasyonlardı.

Cinsiyetler açısından çalışmamız değerlendirildiğinde %54.71 kadın ve %45.29 erkek bulunmaktaydı. Çağlar ve ark. İzmir'de yapmış oldukları bir çalışmada yine en sık görülen mutasyonun M694V olduğu ve çalışmaya alınan hastaların bayan/erkek oranı 1:1.31 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda ise 1:1.2 olarak hesaplanmıştır, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer mutasyonlarda cinsiyet açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda Çağlar ve ark.'nın çalışmasına benzer olarak hasta yaşı ile mutasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yine, Abuhandan ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %54.8'i kadın ve %45.2'i erkek idi (22). Suriye'de yapılan başka bir çalışmada ise %49 erkek hasta varken %51 bayan hasta olduğu ve kadın/erkek oranının ise 1.04 olduğu bildirilmiştir (23). Kadın hastalarda mutasyon sıklığının erkeklere oranla daha sık görülmesi, bu alanda cinsiyet temelli yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Özdemir ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, en sık tespit edilen MEFV geni mutasyon türlerinin bizim yaptığımız çalışmayla benzerlikler gösterdiği izlenmiştir (9). Bulgular arasındaki benzerlik, her iki çalışmanın da Doğu Anadolu Bölgesi'nde ve benzer popülasyonda yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir. Fakat son zamanlarda Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan iki farklı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak MEFV mutasyonları içindeki en sık tip mutasyon olarak R202Q mutasyonu tespit edilmiştir (22, 24). Bizim çalışmamızda bu mutasyona sadece bir vakada rastlanılmıştır. MEFV mutasyonun sıklığı ülkemizin

değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Bu verilerde farklı oranların izlenmesinin en önemli nedenlerinden biri çalışmaya alınan hasta sayısındaki farklılıklardır (20,25-29). Ayrıca son zamanlarda Göç İdaresi Genel Müdürlüğü verilerine göre Suriye ve Irak'ta meydana gelen iç savaştan dolayı yaşanan göç, bazı bölgelerde popülasyonun etnik açıdan değişmesine ve MEFV mutasyonundaki oranların farklı şekilde çıkmasına neden olmuştur (24,30). Türkiye dışındaki toplumlarda da yapılan çalışmalarda M694V mutasyonu ve diğer mutasyonlarda farklı sıklıklara rastlanmaktadır. Bu farklılıkların en önemli sebebi, MEFV mutasyonunun tiplerinin sıklığının çeşitli etnik gruplarda farklı izlenmesidir. Suriye, Tunus, Ermeni toplumlarında yapılan çalışmalarda farklı oranlara ulaşılmıştır (23,31,32). Bizim çalışmamızda E148Q, V726A ve M680I mutasyonları ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde daha yüksek oranda rastlandı. Birçok çalışmada M694I mutasyonu en sık beşinci mutasyon olarak izlenirken, yapmış olduğumuz çalışmada R761H (%4.7) mutasyonu beşinci sırada yer aldı. Ülkemizde Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan bir çalışmada R202Q' den sonra en sık gözlenen mutasyonların; M694V, E148Q, M680I, R761H, V726A ve R354W olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da AAA taraması; yeni nesil dizileme yöntemi (Next Generation Sequencing-NGS) kullanılmıştır (24). Bu çalışmada bizim çalışmamızla aynı yöntem kullanılmasına rağmen farklı genetik sonuçların çıkmasının nedeni; Irak ve Suriye'de meydana gelen istikrarsızlık ve iç savaş sonrası yaşanan göçün farklılığa neden olabileceği üzerinde durulmaktadır. Çünkü bizim bölgemiz göçten çok fazla etkilenmemesine rağmen, bahsi geçen çalışmanın yapıldığı Şanlıurfa şehri göçten en fazla etkilenen ve etnik açıdan farklılıklar gösteren bir il olarak göze çarpmaktadır. Bu nedenle çalışmanın sonuçlarının farklı olarak izlendiğini düşünmekteyiz. Yine Şanlıurfa merkezli yapılan başka bir çalışmada en

sık izlenen mutasyonlar sırasıyla R202Q, M694V, E148Q, V726A, R761H, M680I'dir (22). Bu da göçle beraber mutasyon oranlarının farklılık gösterdiğine dair tezimizi desteklemiştir. Fakat heterozigot gen oranları açısından karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdan elde edilen veriler, aynı bölgede yapılan diğer çalışmalardan elde edilen verilerden farklılık göstermektedir. Ayrıca aynı bölgedeki diğer çalışmalar arasında da heterozigot mutasyonlar açısından fark görülmüş, bu da etnik yapı farklılığına bağlanmıştır (22,24).

Ülkemizin farklı bölgelerinden ailesel Akdeniz ateşi tanılı hastaların değerlendirildiği ve MEFV mutasyonlarının analiz edildiği çalışmalar mevcuttur. Günel-Özcan ve ark. tarafından Kırıkkale ilinin verilerini yansıtan çalışmalarında M694V (%31.8), M680I (%13.6), E148Q (%13.6) ve V726A (%9.1) mutasyonu en sık tespit edilen ilk 4 mutasyon olarak bildirilmiştir (33). Ece ve ark. tarafından yapılan ve Güneydoğu Anadolu bölgesinin verilerini yansıtan çalışmalarında ise E148Q (%30.7), M694V (%26.0), R761H (%13.5), V726A (%13.0), P369S (%10.5) ve M680I (%6.3) olarak tespit edildiği; Güneşaçar ve ark. tarafından Çukurova bölgesi verilerini içeren çalışmalarında ise M694V (%51.66), M680I (%17.22), V726A (%10.55) ve M694I (%1.66) olarak tespit edildiği bildirilmiştir (34,35). Ülkemizin çeşitli bölgelerinde yapılan MEFV mutasyonlarının nüfus yapısının ve göçlerin yıllar içinde değişkenlik gösterebileceği için çalışmamızın değerini artırdığını düşünmekteyiz. En sık izlenen MEFV mutasyonu olan M694V mutasyonu ile semptomların ilişkili olduğu, bu nedenle ayırıcı tanıda AAA hastalığı düşünülen ve klinik olarak desteklenen olgularda, MEFV gen mutasyon analizinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz (36). Bizim çalışmamızda MEFV gen mutasyonunun tiplerinin belirlenmesi ve bu mutasyonlarının sıklığının ortaya konması hastalığın bölgesel ve etnik farklılıklarını ortaya çıkarması açısından önemlidir. Ayrıca bu sonuçların hastalığa yaklaşımın kişiselleşmesine yardımcı olacağı ve bunun

da hastanın takip ve tedavi sürecine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, vaka sayısının azlığı ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle mutasyon tiplerinin klinik ile ilişkisinin incelenememiş olması çalışmanın önemli bir diğer kısıtlılığıdır.

MEFV mutasyonun tiplerinin sıklığını belirlemek amacıyla yapmış olduğumuz çalışmada AAA hastalığının bazı bölgelerde yüksek oranda izlendiği, etnik grup farklılığının farklı sonuçlara neden olduğu ve bunun da toplumlar arası farklılıklara yol açabileceğini göstermiştir. AAA hastalığında hastanın semptomlarına ek olarak MEFV geni çalışılması tanı açısından önemlidir. Yine MEFV gen mutasyon tespitinin erken ve doğru tanıya yardımcı olarak komplikasyonların önlenmesi için tedavinin başlanmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca mutasyon saptanan kişilerin aile bireylerinde de gen analizi yapılarak henüz tanı almamış aile bireylerin tanınmasına da katkı sağlayacaktır. Çalışmamız özellikle son zamanlarda komşu ülkelerde artan istikrarsızlıkla artan göçün ve değişen popülasyonun mutasyon oranlarında değişikliğe neden olabileceği ve literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu amaçla daha kapsamlı klinik çalışmalarına ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

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

## KAYNAKLAR

1. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. Clin Rheumatol. 2017; 36(8):1707-13.
2. Manna R, Cerquaglia C, Curigliano V, Fonnesu C, Giovinale M, Verrecchia E et al. Clinical features of familial Mediterranean fever: an Italian overview. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009;13(Suppl 1):51-3.
3. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. Annu Rev Med. 2014;65:223-44. Doi:10.1146/annurev-med-061512-150641.
4. Fingerhutová Š, Jančová E, Tesařová M, Dvořáková L, Doležalová P. Periodic fevers and other autoinflammatory diseases. Summer. 2018;157(3):122-9.
5. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. Front Immunol. 2017;8:253. Doi: 10.3389/fimmu.2017.00253.
6. Bagheri M, Rad IA. Analysis of the most common three MEFV mutations in 630 patients with familial Mediterranean fever in Iranian Azeri Turkish population. Maedica (Buchar). 2017;12(3):169-73.
7. Grandemange S, Aksentijevich I, Jeru I, Gul A, Toutou I. The regulation of MEFV expression and its role in health and familial Mediterranean fever. Genes Immun. 2011;12(7):497-503.
8. Bozkurt Y, Demir A, Erman B, Gül A. Unified modeling of familial Mediterranean fever and cryopyrin associated periodic syndromes. Comput Math Methods Med. 2015;2015:893507. Doi: 10.1155/2015/893507.
9. Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, Candan F, Koksal B, Sumer H et al. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. Mol Biol Rep. 2011;38(5):3195-200.
10. Üstebay S, Üstebay DÜ, Yılmaz Y. Ailevi Akdeniz ateşi. JAREM. 2015;5:89-93.
11. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. Genet Med. 2011;13(3):263-9.

12. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol.* 1998;27(2):92-7.
13. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. *Am J Med.* 2015;128(5):461-70.
14. INFEVERS-2018. The registry of hereditary auto-inflammatory disorders mutations. Accessed date: 28 November 2018: <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/>.
15. Sarı O, Tanoğlu A, Aydoğan Ü. Birinci basamakta ailevi Akdeniz ateşine genel yaklaşım. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2013;5(2):75-80.
16. Moradian MM, Babikyan D, Banoian D, Hayrapetyan H, Manvelyan H, Avanesian N et al. Comprehensive analysis of mutations in the MEFV gene reveal that the location and not the substitution type determines symptom severity in FMF. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5(6):742-50.
17. Bilginer Y, Bakkaloğlu A. Ailevi Akdeniz ateşi ve amiloidoz. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2(8):33-9.
18. Erden G, Bal C, Torun OG, Uğuz N, Yıldırımkaaya MM. Ailesel Akdeniz ateşi (Fmf) düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları sıklığının incelenmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2008;65(1):1-5.
19. Güleç D, Çelebiler A, Karaca B. İzmir bölgesinde ailesel Akdeniz ateşi ön tanılı hastalarda MEFV geni mutasyon dağılımı. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2012;10(3):95-101.
20. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdoğan H, Kasapçopur O, Yalçınkaya F et al. Turkish FMF study group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine.* 2005;84(1):1-11.
21. Çağlar A, Özçelik G, Akıncı N. Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda genotip-fenotip ilişkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi.* 2018;8(2):144-50.
22. Abuhandan M, Kaya C, Güzelçiçek A. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Dicle Tıp Derg.* 2015;42(1):61-5.
23. Jarjour RA. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1):1-5.
24. Gumus E. The frequency of MEFV gene mutations and genotypes in Sanliurfa province, South-Eastern region of Turkey, after the Syrian Civil War by Using Next Generation Sequencing and report of a novel Exon 4 mutation (I423T). *J Clin Med.* 2018;7(5). pii: E105. Doi:10.3390/jcm7050105.
25. Pasa S, Altintas A, Devecioglu B, Çil T, Daniş R, Isi H et al. Familial Mediterranean fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features. *Amyloid.* 2008;15(1):49-53.
26. Samli H, Dogru O, Bukulmez A, Yuksel E, Ovali F, Solak M. Relationship of Tel Hashomer criteria and Mediterranean fever gene mutations in a cohort of Turkish familial Mediterranean fever patients. *Saudi Med J.* 2006;27:1822-6.
27. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1):93-8.
28. Yigit S, Bagci H, Ozkaya O, Ozdamar K, Cengiz K, Akpolat T. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey: Samsun experience [corrected]. *J Rheumatol.* 2008;35(1):106-13.
29. Taştan H, Ayvalı C, Durgun İS. Direct detection of common mutations in the familial Mediterranean fever gene by using PCR methods. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2004;24:445-9.

30. Göç İdaresi Genel Müdürlüğü. Erişim tarihi: 01.01.2019: <http://www.goc.gov.tr/içerik3/teşkilat-şeması> 273-274-281.
31. Majeed H, Rawashdeh M, El-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. QJM. 1999;92:309-18.
32. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. Am J Hum Genet. 1999;65(1):88-97.
33. Gunel-Ozcan A, Sayin DB, Misirlioglu ED, Guliter S, Yakaryilmaz F, Ensari C. The spectrum of FMF mutations and genotypes in the referrals to molecular genetic laboratory at Kirikkale University in Turkey. Mol Biol Rep. 2009;36(4):757-60.
34. Ece A, Çakmak E, Uluca U, Kelekci S, Yolbas İ, Gunes A et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. Rheumatol Int. 2014;34(2):207-12.
35. Gunesacar R, Kasap H, Erken E, Ozer HT. Comparison of amplification refractory mutation system and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism techniques used for the investigation of MEFV gene exon 10 point mutations in familial Mediterranean fever patients living in Cukurova region (Turkey). Genet Test. 2005;9(3):220-5.
36. Sönmezgöz E, Özer S, Gül A, Yılmaz R, Kasap T, Takçı Ş et al. Clinical and demographic evaluation according to MEFV genes in patients with familial Mediterranean fever. Biochem Genet. 2019;57(2):289-300.