

İzmir Bölgesinde Ailesel Akdeniz Ateşi Ön Tanılı Hastalarda MEFV Geni Mutasyon Dağılımı

The Distribution of MEFV Gene Mutations in Patients Pre-Diagnosed as FMF in Izmir Region

Derya Güleç*

Aydan Çelebiler**

Baysal Karaca*

*Sağlık Bakanlığı İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Biyokimya, İzmir

**İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Akdeniz civarındaki ülkelerde görülen, ataklarla seyreden ateş, peritonit, plörit, artrit veya erizipel şeklinde deri lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Pirin (Pyrin/Marenostrin) adlı proteini kodlayan MEFV gen mutasyonlarının FMF' ten sorumlu olduğu gösterildi. Bu çalışmada 656 hasta ve taşıyıcısındaki 12 yaygın MEFV geni mutasyon dağılımının ve sıklığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2006–2010 yılları arasında FMF ön tanısı alan, yaş aralığı 1 ile 84 arasında değişen 656 olguda MEFV geni en sık rastlandığı bildirilen E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S ve R761H mutasyonları ters hibridizasyon yöntemi ile araştırıldı.

Bulgular: Çalışılan 392'si kadın, 264'ü erkek 656 olgunun 342'sinde MEFV gen mutasyonu gözlemlendi (% 42.1). Bunlar arasında 56 hasta pirin mutasyonları için homozigot; 110 hasta bileşik heterozigot olarak belirlenirken 176 hastanın test edilen mutasyonlardan yalnız birini taşıdığı bulundu.

Sonuç: En yaygın mutasyonlar sırasıyla M694V (%16.0), E148Q (%6.6), M680I (G/C) (%5.5), V726A (%4.1) olarak bulundu. I692del mutasyonuna ise olgularımız arasında rastlanmadı. Diğer nadir mutasyonlar olan P369S %1.6, A744S %1.5, R761H %1.2, M680I (G/A) %0.8, M694I %0.6, K695R %0.5 ve F479L %0.5 olarak bulundu.

Anahtar Sözcükler: Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF); MEFV Geni; Mutasyon; Ters Hibridizasyon Tekniği

ABSTRACT

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive genetic disease that primarily affects populations surrounding the Mediterranean basin. The gene linked to FMF, called MEFV, encodes a 781-aa protein called pyrin (Marenostrin). MEFV locates on to the short arm of chromosome 16p (16p13.3). The prevalence reaches a high of 1 in 1000 individuals in the Turkish population; some studies reported the carrier rate in Turkey also to be 15-34 %. We aimed to find the frequency of mutation of MEFV in İzmir Bozyaka Education and Research Hospital.

Materials and Methods: The medical records of the patients were evaluated retrospectively. In this study, the most prevalent MEFV gene mutations were analyzed for 656 cases (age range 1-84 yr)

referred to our department with the diagnosis of FMF. Twelve common MEFV gene mutations were studied with a reverse hybridization assay as described by the manufacturer.

Results: Of these cases, 342 (42.1%) were identified with an MEFV gene mutation. Among those, 56 patients were found to be homozygote for pyrin mutations; 110 patients were with compound heterozygosity; 176 patients were found to carry only one of the screened mutations.

Conclusion: The allele frequency of FMF mutations in the study groups were M694V % 16.0, E148Q 6.6%, M680I (G/C) 5.5%, V726A 4.1%, P369S 1.6%, A744S 1.5%, R761H 1.2%, M680I (G/A) 0.8%, M694I 0.6%, K695R 0.5%, F479L 0.5%, I692del %0.0.

Key Words: Familial Mediterranean Fever (FMF); MEFV Gene; Mutation; Reverse Hybridization Method

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz ateşi (Familial Mediterranean fever-FMF) özellikle Türk, Musevi, Ermeni, ve Arap toplumlarında sık görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. 12-72 saat süren ve spontan olarak kendiliğinden yok olan ateş atakları, peritoneal, plevral serozit ve sinovia inflamasyonundan kaynaklanan karın, eklem ağrıları, erizipel benzeri deri lezyonları yanı sıra artmış akut faz reaktanları hastalığın tipik özelliklerini oluşturur (1). Otoenflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır ve bazı olgularda gelişen amiloidoz en önemli komplikasyondur (2-3). Tekrarlayan orşit ve menenjit atakları bildirilmiştir (4,5). Atakların süresi ve şiddeti değişkenlik gösterir. Bu değişkenliği mutasyona, etnik kökene, kolşisin kullanımına, yaşa, cinsiyete bağlayan çalışmalar vardır (6,7).

MEFV geninin kodladığı pirin (Pyrin, eski adıyla Marenostin) proteini granülosit, monosit, dentritik hücreler, sinoviyal, peritoneal ve deri fibroblastlarından eksprese olur. Hastalığın atakları sırasında bu proteinin inflamasyon yerinde nötrofillerin aktivitesi ve inflamasyon üzerinde negatif düzenleyici rolü olduğu gösterildi. Ayrıca MEFV genindeki mutasyonların interlökin-1'in (IL-1) aşırı salınımına neden olduğu gösterilse de (8,9) patogenez üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

INFEVERS veri bankasında 2011 yılı sonuna kadar, MEFV geninde FMF ile ilgisi olduğu düşünülen 200'den fazla varyasyon (mutasyon ve polimorfizm) tanımlanmıştır (Infevers <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>). En sık rastlanan mutasyonlar sırasıyla M694V,

M694I, M680I, V726A ve E148Q olarak bildirilmiştir (7,10). FMF'in ülkemizde taşıyıcılık oranı farklı çalışmalarda %15-34 arasında rapor edilmiştir (6,7,11-13). Mutasyon sıklıkları ve çeşitleri üzerindeki çalışmalar ise halen devam etmektedir.

FMF hastalığı tanı testleri non-invasiv olup özellikle diğer periodik ateş sendromları ve atipik otoenflamatuvar hastalıklardan ayırıcı tanısının sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Hastalığının en önemli özelliklerinden birisi de kronik böbrek yetmezliğine sebep olan sekonder amiloidoz riskinin artmış olmasıdır.

Bu nedenle hastalara erken tanı konulması ve kolşisin tedavisine başlanması amiloidoz gelişiminin önlenmesi açısından önemli bir adımdır. Sonuç olarak MEFV geni mutasyonlarının belirlenmesi hem hastaların hem de hastalığı taşıyan diğer aile bireylerinin saptanarak erken tanı ile birlikte tedavilerinin başlatılmasında ve genetik danışma verilmesinde önemlidir.

Çalışmamızın amacı İzmir bölgesinde FMF ön tanısı almış hastalarda pirin geninde yaygın görülen 12 mutasyon olan E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S ve R761H mutasyonlarının sıklığı ve dağılımının araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylandı. Farklı birimlerden laboratuvarımıza

yönlendirilen ve klinik olarak FMF ön tanısı alan 656 olgu bu çalışmaya dahil edildi. Genomik DNA, spin column tekniği (genomic DNA extraction kit; RBC Bioscience, Taipei, Taiwan) ile periferik kan lökositlerinden elde edildi. Örnekler MEFV geni için yaygın olduğu düşünülen 12 mutasyonu kapsayan (E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H) ters hibridizasyon yöntemini temel alan strip assay kiti ile (FMF Strip Assay, ViennaLab Labordiagnostika GmbH) üretici firmanın talimatlarına göre incelendi.

BULGULAR

FMF ön tanısı ile yönlendirilen 392'si kadın, 264'ü erkek 656 olgunun 342'sinde MEFV gen mutasyonları gözlemlendi (%52.13). Bunlar arasında 55 (%8.38) hasta pirin mutasyonları için homozigot, 108 (%16.46) hasta iki farklı mutasyon içeren bileşik heterozigot, 3 (%0.46) hasta en az üç mutasyon içeren kompleks heterozigot olarak belirlendi. Yüz yetmişaltı (%26.83) hastanın ise araştırılan mutasyonlardan yalnızca birini taşıdığı bulundu.

Tablo 1. MEFV geni mutasyonları için taranan 656 örnekte, mutasyonların dağılımı

	Allel Sayısı	Frekans (%)
M694V	210	16,0
E148Q	87	6,6
M680I(G/C)	72	5,5
V726A	54	4,1
P369S	21	1,6
A744S	20	1,5
R761H	16	1,2
M680I(G/A)	10	0,8
M694I	8	0,6
K695R	7	0,5
F479L	6	0,5
I692del	0	0,0
Total	511	38,95
Yaygın Tip	801	61,1

MEFV m utasyonlarının allel sıklıkları Tablo 1'de gösterildi. En yaygın mutasyonlar sırasıyla M694V (%16.0), E148Q (%6.6), M680I (G/C) (%5,5), V726A (%4.1) olup I692del mutasyonuna ise olgularımız arasında rastlanmadı. FMF ön tanılı hastaların heterozigot, homozigot, bileşik ve kompleks heterozigot genotipleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. FMF ön tanılı olguların genotipleri.

Mutasyon	Genotip	Hasta Sayısı
Bileşik Heterozigot	E148Q / M694V	21
	E148Q/ V726A	4
	E148Q/ P369S	5
	E148Q/ M680I(G/C)	1
	E148Q/ K695R	1
	E148Q/ M694I	2
	E148Q/ A744S	1
	E148Q/ R761H	2
	M680I(G/C)/ M680I(G/A)	2
	M680I(G/C) / V726A	8
	M680I(G/C) / A744S	1
	M680I(G/C) / P369S	1
	P369S/ A744S	1
	M694V/ M680I(G/C)	26
	M694V/ V726A	15
	M694V/ A744S	1
	M694V/ R761H	4
	M694V/ M694I	4
	M694V/ K695R	1

Tablo 2. Devamı.

Mutasyon	Genotip	Hasta Sayısı
Kompleks Heterozigot	V726A/ F479L	3
	V726A/ R761H	2
	M680I(G/A)/ M694V	2
	M694V/ E148Q/ P369S	2
	M694V/ M694V/ V726A	1
Heterozigot	E148Q	46
	M680I(G/C)	17
	M680I(G/A)	2
	M694I	2
	A744S	16
	P369S	10
	K695R	5
	R761H	6
	F479L	3
	M694V	52
	V726A	17
	M694V	40
	M680I(G/C)	8
	V726A	2
Homozigot	M680I(G/A)	2
	E148Q	1
	P369S	1
	R761H	1
Mutasyon tanımlanan olgu	Toplam	342
Mutasyonu tanımlanmayan olgu	Toplam	314

TARTIŞMA

Bu çalışma ile Ege bölgesinde yaşayan, FMF ön tanısı alan olgularda retrospektif araştırılan 12 mutasyonun sıklığı bildirilmektedir.

Türkiye’de sık rastlanan FMF etyolojisinde önemli rolü olduğu gösterilen MEFV gen mutasyonlarının sayısı ve çeşidi toplumlar arasında farklılık gösterir (14,15).

Bu çalışmada araştırmaya dahil edilen olgularda saptanan %52.3 mutasyon taşıma oranı bugüne kadar yayınlanan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (16-18) Türk FMF olguları ile yapılan farklı araştırmalarda M694V sıklığı %15.6 - %67.2, M680I %1.5 - 19.8, E148Q %3.2 - 30.8 ve V726A %1.5 - 14 arasında bildirilmiştir (19,20). Bu çalışmada laboratuvarımıza başvuran hastalarda FMF mutasyonlarını homozigot ya da heterozigot

olarak taşıyan olgularda M694V mutasyonuna %16 ile en fazla rastlanırken bunu sırası ile E148Q (%6.6), M680I(G/C) (%5.5) ve V726A (%4.1) izlemektedir ki bu da Türk toplumundaki mutasyonların büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Çalışmamızda homozigotların oranı %8.38 olup çoğunluğu daha ağır klinik tablo ile ortaya çıkan M694V (%6.10) ve M680I(G/C) (%1.22) mutasyonlarını içermektedir. Kompleks genotipe sahip olgularımızda da yine en sık M694V (%11.74) mutasyonu gözlenmektedir. Bu sonuçlar daha önce Ege bölgesinden bildirilen diğer sonuçlarla benzerlik göstermektedir (21,22). Ağır klinik tablo, hastalığın erken yaşta ortaya çıkması, eklem tutulumu ve erizipel benzeri cilt lezyonlarının daha belirgin olması, atakların kontrolü için daha yüksek kolşisin dozlarına ihtiyaç duyulması ve amiloidozis gelişimi

M694V homozigotluğu ile yakından ilgili bulunmuştur (23,24). Amiloidoz riski erken başlangıçlı, tedavi edilmemiş hastalarda daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda da homozigot M694V mutasyonuna sahip olan Yahudi, Ermeni ve Arap toplumlarında amiloidoz gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (25,26). Bizim ve diğer çalışmaların sonuçlarına göre de toplumumuzda en sık M694V mutasyonu görülmektedir. Dolayısı ile FMF hastalarının erken teşhisi ve takibinin yapılmasında bu bilginin kullanılması oldukça yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda %6.6 oranı ile ikinci en yaygın mutasyon olarak saptanan, daha çok bir polimorfizm gibi düşünülen E148Q mutasyonunun ülkemiz için sıklığı diğer çalışmalarda yaklaşık %13 olarak rapor edilmiştir (19,27). Bu farklılık çalışmamızdaki olguların Anadolunun farklı bölgelerinden oluşları ile açıklanabilir. E148Q için Beyaz ırkta %0.5-5 ve Japonlarda %23'e varan bir allel sıklığı bildirilmiştir (28).

Çeşitli çalışmalarda bu mutasyonun fenotipik etkisi ile ilgili farklı yorumlar verilmektedir. Bir çalışmada E148Q mutasyonunun ılımlı bir mutasyon olduğu (29) bununla uyumlu olarak da sağlıklı kimselerde de homozigot mutasyon olarak bulunduğu bildirilmiştir (14). Mansfield ve arkadaşları hastalığın ortaya çıkması için E148Q ile birlikte farklı mutasyonların da gerektiğini (30) Özen ve arkadaşları ise bu mutasyonun FMF'in patofizyolojisinde rol oynadığını savunmaktadır (31). Bizim çalışmamızda hem heterozigot (%7.01) hem de kompleks genotipe (%5.95) sahip olgularda ikinci en sık E148Q mutasyonunun gözlenmesi genin diğer bölgelerinde araştırılması ve klinik araştırma ile birleştirilmesini önemli kılmaktadır.

Çalışmamızda üçüncü sıklıkta gözlenen M680I (G/C) (%5.5) mutasyonunun M694V mutasyonu ile benzer etkilere sahip olduğunu rapor eden çalışmalar vardır (6). Bölge-mizde klinik açıdan önemli diğer bir mutasyondur.

Farklı bir çalışmada %1 olarak bildirilen (32) 1692 del. mutasyonuna bu araştırmaya dahil edilen olgularda rastlanmadı.

Türk toplumu ile yapılan çalışmalarda en sık gözlenen bileşik heterozigot mutasyonu M694V/V726A (21,33,34). M694V/M680I (GC) (17,22,35) ve M694V/E148Q (36-38) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise en sık M694V/M680I(G/C) bileşik heterozigotluğu gözlenmiş olup sonuçları Ege Bölgesinden Ülgenalp ve arkadaşlarının bildirdiği çalışma sonuçları ile uyumludur (22). Bu durum Ege Bölgesindeki FMF hastalarında özellikle hasta M694V mutasyonuna sahipse olası diğer mutasyonun M680I(GC) olma ihtimalinin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Çalışma grubumuzda P369S (%1.6), A744S (%1.5), M694I (%0.6), F479L (%0.5), K695R (%0.5) mutasyonları diğer çalışma sonuçları ile uyumlu olarak düşük sıklıklarda bulundu.

Olgularımızın klinik semptomları değerlendirildiğinde ise karın ağrısı (%77.5) en sık gözlenen klinik bulguydu. Bunu sırası ile ateş (%66.1), eklem ağrısı (%58.8), kas ağrısı (%52.6), göğüs ağrısı (%43.6) ve döküntü (%16.4) izliyordu. Hastaların %52.4'ünün yakın akrabalarında FMF hikayesi vardı. Bu veriler daha önce yapılan bazı çalışmaların klinik bulguları ile benzerlik göstermektedir (35,37,39).

Türklerin de dahil olduğu FMF'in sık görüldüğü etnik gruplarda hastalığın en azından 2000 yıl önce doğu Akdeniz bölgesinde kazanıldığına (40-41), M694V mutasyonunun Doğu Akdenizden İspanya'ya ardından Sefaradların sınırdışı edilmesi ile Türkiye, Ermenistan, Kuzey Afrikaya yayıldığına inanılmaktadır (40-42).

Türkiye, FMF mutasyonu taşıma oranı aynı olan diğer ülkelere göre oldukça heterojen bir yapıya sahiptir. Bölgeler arasında popülasyonlar arası etnik ve kültürel ilişkiler ile FMF hastalığının oranını etkileyen akraba evlilikleri oldukça değişkendir. Türkiye genelinde

yapılan sıklık araştırmaları ile sağlıklı bir bilgi vermek mümkün değildir. Bu nedenle de çalışmaların bölgelere yönelik ele alınması ile daha sağlıklı verilerin elde edileceği düşünülmektedir. Sonuçta MEFV geni için Türkiye'deki diğer çalışmalarla benzer mutasyon dağılımı göstermemize rağmen, düşük mutasyon oranları bulduk. Fakat bu sonuç Ege bölgesinden bildirilen her iki çalışmanın (21,22) sonuçları ile mutasyon dağılım oranları açısından oldukça benzerlik göstermektedir. Bu da bize çalışmamızın Ege bölgesi populasyonunun MEFV gen mutasyon dağılımını iyi yansıttığını düşündürmektedir.

Ayrıca bölgemizde amiloidoz ile birlikteliği bildirilen mutasyonların oranlarının yüksekliği, renal transplantasyon hastalarının FMF mutasyon taşıyıcılığı yönünden incelenmesini önemli kılmaktadır.

FMF'in klinik semptomlarına sahip hastaların yaklaşık %40'ında DNA analizinde negatif sonuç bulunmaktadır (43). Bu nedenle yapılacak MEFV geni dizi analizi ile mutasyon spektrumunda daha detaylı veri elde edilebilir. Bu veriler ile fenotipik özelliklerinin birlikte değerlendirilmesi bu mutasyonların rollerinin anlaşılmasında yardımcı olacaktır.

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan tüm kronik ve tam tedavi edilemeyen hastalıklarda olduğu gibi FMF için de eğer sağlanabiliyorsa önleyici çalışmalar, hastalıkla savaşmada oldukça önemli bir adımdır.

KAYNAKLAR

1. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, Gattorno M. The Eurofever project: towards better care for auto-inflammatory diseases. *Eur J Pediatr* 2011; 170(4): 445-52.
2. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(10): 1599-605.
3. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52(2): 577-609.
4. Barakat MH, Mustafa HT, Shakir RA. Mollaret's meningitis. A variant of recurrent hereditary polyserositis, both provoked by metaraminol. *Arch Neurol* 1988; 45(8): 926-7.
5. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int* 2006; 16(1-2): 72-4.
6. Akar N, Misiroğlu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tumer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mutat* 2000; 15(1): 118-9.
7. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 25(4): 255-9.
8. Hesker PR, Nguyen M, Kovarova M, Ting JP, Koller BH. Genetic loss of murine pyrin, the familial Mediterranean Fever protein, increases interleukin-1b levels *PLoS One*. 2012; 7(11): e51105.
9. Chae JJ, Wood G, Richard K Jaffe H, Colburn NT Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappa B through its N-terminal fragment. *Blood* 2008; 112(5): 1794-803.
10. Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem* 2003; 49(11): 1781-2.
11. Ozen S. Vasculopathy, Behcet's syndrome, and familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(5): 393-8.
12. Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, Tumer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med* 2000; 93(10): 681-4.
13. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Europ J Hum Genet* 2001; 9(7): 553-5.
14. Stoffman N, Magal N, Shohat T, Lotan R, Koman S, Oron A, et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet* 2000; 8(4): 307-10.
15. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: Result of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(1): 1-11.
16. Ozturk A, Ozcakar B, Ekim M, Akar N. Is MEFV gene Arg202GLN (605 G(A)) A disease-causing mutation? *Turk J Med Sci* 2008; 38: 205-8.
17. Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş, Gülbay G, Otlı G, Kaygusuzoğlu E. MEFV Mutations in Cases with Familial Mediterranean Fever (FMF). *İnönü Üniv. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12(4): 235-8.
18. Sahin S, Özyurt H, Akbaş A, Şaylan O, Benli İ, Aydoğan L, et al. Frequently Seen Mutations in MEFV Gene in the FMF Diseases in Tokat Region. *Turk J Biochem* 2009; 7(3): 81-6.
19. Etem E. Familial Mediterranean Fever: A Retrospective Clinical and Molecular Study in the East of Anatolia Region of Turkey. *The Open Rheumatology Journal* 2010; 4: 1-6.

20. Papadopoulos V. MEFV heterogeneity in Turkish Familial Mediterranean Fever patients. *Mol Biol Rep* 2010; 37(1): 355-8.
21. 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.
22. Ulgenalp A. The Distribution of MEFV Gene Mutations in the Referrals to DEGETAM; DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2009; 23(2): 53-8.
23. Tekin M, Yalçinkaya F, Cakar N, Akar N, Misirlioğlu M, Taştan H, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000; 57(6): 430-4.
24. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004; 5(4): 1-6.
25. Ben-Cheritt E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(2): 146-9.
26. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(2): 145-9.
27. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane A. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante* 2004; 14(4): 261-6.
28. Henderson C, Goldbach-Mansky R. Monogenic auto-inflammatory diseases: new insights into clinical aspects and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* September; 2010; 22(5): 567-78.
29. Bernot A, C da Silva C, Petit JL, C Cruaud, Caloustian C, Castet V. Nonfounder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever. *Hum Mol Genet* 1998; 8: 1317-25.
30. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and co localizes with actin filaments. *Blood* 2001; 98(3): 851-9.
31. Ozen S, Besbas N, Bakkaloglu A, Yilmaz E. Pyrin Q148 mutation and familial Mediterranean fever. *QJM* 2002; 95(5): 332-3.
32. Pasa S, Altintas A, Devcioglu B, Cil T, Danis R, Isi H, et al. Familial Mediterranean fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypic features. *Amyloid* 2008; 15(1): 49-53.
33. Yalçinkaya E, Güran S, Nas BG, Dursun A, Imirzalioglu N. The Importance of Results of MEFV Gene Analysis in Cases Prediagnosed as "Familial Mediterranean Fever". *Erciyes Medical Journal* 2006; 28(1): 19-24.
34. Lachmann HJ, Seng u B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology* 2006; 45(6): 746-50.
35. Ergüven M, Üçe R, Cebeci AN, Pelit M. Ailevi Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 283-90.
36. Erden G, Bal C, Torun OG, Uğuz N, Yıldırımkaaya MM. Evaluation the Frequency of MEFV Gene in a Group of Patients with a Pre-diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Türk Hijyen ve Deneyisel Biyoloji Dergisi* 2008; 65(1): 1-5.
37. Solak M, Yıldız H, Köken R, Erdoğan MÖ, Eser B, Sen TA, et al. Analysis of MEFV Gene Mutations in 165 Patients Formerly Diagnosed as Familial Mediterranean Fever. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 117-22.
38. Caglayan AO, Demiryılmaz F, Ozyazgan I, Gumus H. MEFV gene compound heterozygous mutations in familial Mediterranean fever phenotype: a retrospective clinical and molecular study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(8): 2520-3.
39. Lainka E, Bielak M, Lohse P, Timmann C, Stojanov S, von Kries RT, et al. Familial Mediterranean fever in Germany: epidemiological, clinical, and genetic characteristics of a pediatric population. *Eur J Pediatr* 2012; 171(12): 1775-85.
40. Ben - Chetrite Levym. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351(9103): 659-64.
41. Ozen S. New interest in an old disease: Familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(6): 745-9.
42. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause FMF. *Cell* 1997; 90(4): 797-807.
43. Koo KY, Park SJ, Wang JY, Shin JI, Jeong HJ, Lim BJ, et al. The First Case of Familial Mediterranean Fever Associated with Renal Amyloidosis in Korea. *Yonsei Med J* 2012; 53(2): 454-58.

Yazışma adresi:

Dr. Derya Güleç
Sağlık Bakanlığı İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Biyokimya, İzmir
E-posta: deryaksoy77@yahoo.com.tr
