

Ailevi Akdeniz Ateşi Ön Tanısı Alan 165 Olgunun MEFV Geni Mutasyonlarının İncelenmesi

Analysis of MEFV Gene Mutations in 165 Patients Formerly Diagnosed as Familial Mediterranean Fever

Dr. Mustafa SOLAK,^a
Handan YILDIZ,^a
Dr. Reşit KÖKEN,^b
Müjgan Ö. ERDOĞAN,^a
Dr. Betül ESER,^a
Dr. Tolga Altuğ ŞEN,^b
Neslihan EVİRGEN,^a
Dr. Solmaz ERDEM^c

^aTıbbi Biyoloji AD,
^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, AFYONKARAHİSAR
^cEmekli Öğretim Üyesi, ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 06.09.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 12.12.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Solmaz ERDEM
Emekli Öğretim Üyesi, ANKARA
solmazrdm@yahoo.com

ÖZET Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) klinik olarak tekrarlayan karın ağrısı, ateş, eklem ağrıları ve deri döküntüleri ile karakterize olup, otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Pirin proteinini kodlayan MEFV gen mutasyonlarının AAA hastalığının etiolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada, Tel-Hashomer Kriterleri'ne göre AAA ön tanısı almış olguların MEFV genine ait en sık rastlanan 5 mutasyon açısından incelenmesi ve genetik veriler ile klinik ve demografik özelliklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada, Şubat 2005-Ekim 2006 tarihleri arasında Tel-Hashomer Kriterleri'ne göre AAA ön tanısı ile refere edilen 165 olguda MEFV genindeki M680I, M694V, M694I, V726A ve E148Q mutasyonları PCR-ELİSA yöntemi kullanılarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, pedigrî analizleri ve klinik verileri toplandı. Klinik özellikler ile farklı mutasyonlar arasındaki ilişkiler Ki kare ve Fisher Exact testleri ile analiz edildi. Hastaların yaşı ve hastalık başlangıç yaşı bakımından cinsiyetler arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. **Bulgular:** Farklı 21 genotipte saptanan mutasyonlar, sıklık sırasına göre M694V, E148Q, M680I, V726A, M694I idi. Mutasyonu olan hastaların 39(%23.6)'unda homozigot, 78(%47.3)'inde heterozigot, 48(%29.1)'inde birleşik heterozigot, 2(%1.2)'sinde kompleks alleller saptandı. Olgulardaki klinik semptomlar sırasıyla karın ağrısı (%90.2), ateş (%64.6), eklem ağrısı (%40.2), göğüs ağrısı (%4.9), döküntü (%2.4) olarak belirlendi. Birinci derece akrabalarında AAA olan erkek hastalarda V726A, deri döküntüsü olan hastalarda M694V mutasyonlarının varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. **Sonuç:** AAA, ülkemizde sık görülen ve ayırıcı tanıda güçlükle yaşanan bir hastalık tablosudur. Son yıllarda AAA tanısında moleküler genetik yöntemler önem kazanmıştır. Türk toplumunda en sık gözlenen MEFV geni mutasyonlarının belirlenerek klinik ve demografik bulgularla ilgili olan genotiplerin saptanması AAA'lı hastalara ve ailelerine tedavi-danışmanlık hizmeti verilmesine yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mutasyon; ailevi akdeniz ateşi

ABSTRACT Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disorder, characterized by recurrent attacks of abdominal pain, fever, arthralgia and skin rash, caused by mutations in MEFV gene which encodes pyrin protein. In this study we analysed the most common 5 mutations in MEFV gene of 202 patients who were diagnosed according to Tel-Hashomer criteria. The results of genetical analysis, clinical symptoms and demographical aspects of those patients were evaluated retrospectively. **Material and Methods:** Between the dates of February 2005 and March 2007, we analysed 5 common MEFV gene mutations of 165 familial mediterranean fever patients who were diagnosed according to Tel-Hashomer criteria, which were M680I, M694V, M694I, V726A and E148Q by the PCR-ELISA method in our molecular genetics laboratory. The relationships between the clinical aspects and different mutations were analysed by Chi-square and Fisher's Exact tests. Differences among genders (present/absent) aspect the ages of patients and onset of the disease assessed using Mann Whitney U test. **Results:** The mutations which had 21 different genotypes, in order of frequency were M694V, E148Q, M680I, V726A, M694I. The detected mutations were homozygous in 39 of the patients (23.6%), heterozygous in 78(47.3%), compound heterozygous in 48(29.1%); and in two patients (1.2%) complex allels were defined. The most common symptom was abdominal pain (90.2%) and other symptoms respectively were fever (64.6%), arthralgia (40.2%), chest pain (4.9%) and skin rash (2.4%). In male patients who had first degree relatives with familial mediterranean fever disease V726A mutation, in patients who had skin rash M694V mutation is significantly higher ratios. **Conclusion:** FMF is a common disease in our country which we have difficulties in differential diagnosis of it. In recent years molecular genetical methods are considered more commonly for the diagnosis of it. Since high rate of mutation carrier state in MEFV gene for Turkish population is present, determination of the relations between the genotypes and clinical findings and demographical aspects may help to give counselling service and optimum therapeutical approach for the patients and their families.

Key Words: Mutation; familial mediterranean fever

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28:117-122

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tipik olarak tekrarlayan ateş ve peritonit, artrit, plörit gibi poliserözit atakları ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Daha seyrek olarak perikardit, orşiepididimit, miyozit, menenjit gibi ataklar da görülebilir. Atakların süre ve sıklığı kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte atak süresi 12-96 saat, sıklığı ise haftada bir ile yılda bir arasında değişebilmektedir. Atak esnasında lökositoz, yüksek sedimentasyon hızı, artmış fibrinojen ve C reaktif protein gibi akut faz reaktanları belirgindir. Ataklar arasında hastaların hiçbir şikayeti yoktur. Hastalık erkeklerde, kadınlara göre 1.1-2.6 oranında daha sık görülmektedir.¹

AAA özellikle Akdeniz etrafında yerleşim gösteren Sefardim (Sefarad) Yahudilerini, Arapları, Türkleri ve Ermenileri etkileyen, fakat dünyanın değişik bölgelerinde de sporadik olarak rastlanabilen bir hastalıktır.^{2,3}

AAA etiyojisinde rolü olan MEFV geni, 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olup, yaklaşık 50 farklı nokta mutasyonu tanımlanmıştır.⁴ Bu gen, 781 amino asitlik pirin (marenostri) proteinini kodlar. MEFV geni 10 ekzon içeren büyük bir gen olmasına rağmen mutasyonlar özellikle 10. ekzon da toplanmıştır.⁵

Çalışmamızda Tel-Hashomer Kriterleri'ne göre AAA ön tanısı almış 165 olgu, MEFV genine ait en sık rastlanan 5 mutasyon açısından incelenmiş olup genetik verileri ile klinik ve demografik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Şubat 2005-Ekim 2006 tarihleri arasında Tıbbi Genetik Laboratuvarı'na refere edilen, Tel-Hashomer Kriterleri'ne göre AAA ön tanısı almış 165 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, akraba evliliği, ailede AAA hikayesi olanlar vb.), pedigri analizleri ve klinik verileri toplandı. Hastaların EDTA'lı tüplere 2 mL kanları alınıp Puregene DNA Isolation Kit (Gentra Systems Inc, Minneapolis, MN, USA) kullanılarak genomik DNA'ları elde edildi. Her DNA örneği için spektrofotometre (Nanodrop ND-100) ile miktar ve saflık tayini yapıldı. DNA örneklerinde PRONTO

FMF Kit (Pronto Diagnostics Ltd., Rehovot, Israel) yardımıyla MEFV geni ekzon 10'da yer alan M694V, M680I, M694I, V726A ve ekzon 2'de yer alan E148Q mutasyonları açısından analizleri gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

SPSS (Versiyon 10.0) programı kullanıldı. Klinik özellikler ile farklı mutasyonlar arasındaki ilişkiler Ki kare ve Fisher Exact testleri ile analiz edildi. Hastaların yaşı ve hastalık başlangıç yaşı bakımından cinsiyetler arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların 93 (%56.4)'ü kadın, 72 (%43.6)'si erkekti. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 17.7 ± 14.4 yıl (2-76) idi. Hastaların %79.3'nün klinik bulguları 18 yaş altında başlamıştı. Klinik bulguların başlama yaş ortalaması 12.4 ± 10.9 yıl olarak belirlendi. Olguların yaşı bakımından kadınlar ile erkekler arasında istatistiksel fark saptanmadı ancak E148Q mutasyonu taşıyan hastaların hastalık başlangıç yaşı iki grup arasında anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Tespit edilen mutasyonlar sıklık sırasına göre M694V, E148Q, M680I, V726A, M694I idi. Mutasyonu olan hastaların 39 (%23.6)'unda homozigot, 78 (%47.3)'inde heterozigot, 48 (%29.1)'inde birleşik heterozigot, 2 (%1.2)'sinde kompleks alleller saptandı (Tablo 2).

En sık gözlenen klinik semptom karın ağrısı (%90.2) idi. Karın ağrısından sonraki klinik semptomlar ateş (%64.6), eklem ağrısı (%40.2), göğüs ağrısı (%4.9), döküntü (%2.4) olarak bulundu. Hastaların %20.1'inin yakın akrabalarında AAA hikayesi, %18.9'unda akraba evliliği hikayesi vardı. Amiloidozu olan 2 hastanın M694V homozigot mutant olduğu belirlendi.

Hastalardaki mutasyon varlığı ile klinik özellikleri karşılaştırıldığında, M694V mutasyonu olan hastalarda diğer mutasyonlar saptanan hastalara göre erizipel benzeri eritem varlığı ($p = 0.007$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. V726A mutasyo-

TABLO 1: AAA olan olguların yaşları ile hastalık başlangıç yaşlarının cinsiyetle ilişkisi.

	AAA'lı kadın olgular n= 93			AAA'lı erkek olgular n= 72			AAA'lı olgu toplamı n= 165			p
	Ort. ± SS	Median	Min-Max	Ort. ± SS	Median	Min-Max	Ort. ± SS	Median	Min-Max	
Tanı yaşı	17.0 ± 13.3	15.3	9.0-36.0	18.6 ± 15.2	19.6	7.0-41.0	17.7 ± 14.5	16.4	7.0-41.0	>0.05
Başlangıç yaşı	11.8 ± 9.8	12.4	5.0-23.0	13.2 ± 12.1	14.1	6.0-38.0	12.4 ± 10.9	11.9	5.0-38.0	<0.05

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi.

TABLO 2: Hastaların mutasyon dağılımı.

Mutasyon Tipi	Genotip	Olgu Sayısı	%
Homozigot/Heterozigot			
	M694V		
	M694V/-	22	13.3
	M694V/M694V	30	18.2
	E148Q		
	E148Q/-	33	20.0
	E148Q/ E148Q	1	0.6
	M680I		
	M680I/-	9	5.5
	M680I/M680I	6	3.6
	V726A		
	V726A/ -	11	6.7
	V726A/ V726A	1	0.6
	M694I		
	M694I/-	3	1.8
	M694I/ M694I	1	0.6
Birleşik Heterozigot			
	M694I/V726A	2	1.2
	M694V/E148Q	12	7.3
	M694I/E148Q	1	0.6
	M694I/M694V	3	1.8
	M694V/V726A	8	4.9
	M680I/E148Q	2	1.2
	M680I/M694I	1	0.6
	M680I/V726A	7	4.2
	M680I/M694V	10	6.1
Kompleks Alleller			
	M694V/E148Q/V726A	1	0.6
	M680I/M680I/M694I	1	0.6
Toplam		165	100

nu ile erkek cinsiyet ve yakın akrabalarda AAA varlığı öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p= 0.033$, $p= 0.023$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

AAA Aşkenazi Yahudileri, Araplar, Türkler ve Ermeniler'de yüksek sıklıkta görülen otozomal resesif bir hastalıktır.⁶ AAA hastalığının etiolojisinde rol oynayan MEFV genindeki mutasyonların sayısı ve çeşidi toplumlar arasında değişiklik göstermektedir.⁷⁻⁹ Türkiye'deki prevalansı 1/1000 ve taşıyıcılık oranı 1/5 olarak hesaplanmıştır.^{8,10} AAA'lı

hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar çocukluk döneminde başlar.¹¹ Majeed ve ark. AAA'lı hastaların yaklaşık %80'inde, Gedalia ve ark. ise %60'ında hastalığın 10 yaşından önce başladığını belirtmişlerdir.^{12,13} Literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %62.2'sinde hastalık 10 yaşından önce, %79.3'ünde ise 18 yaşından önce başlamıştı. "Turkish FMF Study Group"un 10 geniş serili çalışmasında hastalık başlangıç yaşı 9.6 yıl olarak bildirilmiştir. Mimouni ve ark. yaptıkları çalışmada Türklerde hastalığın başlama yaşını 12.3 yıl olarak tespit etmişlerdir.¹⁴ Çalışmamızda ise hastalık başlama yaşı, Mimouni ve ark.nın bulguları ile ben-

TABLO 3: Mutasyon tipi ile klinik özellikler arasındaki ilişki.

Mutasyon Tipi	n	Cinsiyet (K/E)	Karın ağrısı	Ateş	Artrit	Erizipel	1. Derece Akral AAA Hik.
M694V	48	28/20	41	33	24	4*	14
E148Q	34	22/12	30	17	12	0	7
M680I	14	7/7	14	7	4	0	6
V726A	12	3/9*	11	7	6	0	8*
M694I	2	2/0	2	2	1	0	1

*p< 0.05

zer, “Turkish FMF Study Group” un çalışmasına göre yüksek idi.

AAA'dan sorumlu gen (MEFV) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır.^{15,16} MEFV geninde bulunan tüm mutasyonlar arasında en yaygın olanlar M694V, E148Q, M680I, V726A'dır.^{6,17,18} Çalışmamızda MEFV geninin 10. ekzonunda yer alan M680I, M694V, M694I, V726A ve 2. ekzonunda yer alan E148Q mutasyonlarının analizleri yapılmıştır. Çalışılan 5 mutasyon içinde en sık gözlenen M694V idi. “Turkish FMF Study Group” (%51.4), Yılmaz ve ark. (%51.55), Ertekin ve ark. da (%51.3) çalışmalarında en fazla M694V mutasyonunun varlığını bildirmişlerdir.^{10,19,20} Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık M694V mutasyonu (%31.5) saptandı.

Son yıllarda Türk toplumunda yapılan en geniş serili çalışmada 2. en sık rastlanan mutasyon M680I iken, bizim hastalarımızda 2. en sık mutasyon E148Q (%20.6) idi. Bunu, sırasıyla M680I (%9.1), V726A (%7.3) ve M694I (%2.4) mutasyonları takip etti. Çalışmamızda Yılmaz ve ark.'nın çalışmasına göre M680I ve V726A mutasyon sıklığı benzer, M694I sıklığı ise yüksek olarak tespit edildi.

İkinci sırada belirlediğimiz mutasyon olan E148Q taşıyıcı sıklığı, en fazla İtalyanlarda (%25–50) olmak üzere Türklerde %12, Aşkenazi Yahudilerinde %10 oranında görülmektedir.^{19,21,22} Bizim çalışmamızda mutasyon oranı olarak %20.6 gibi oldukça yüksek bir değer bulundu. E148Q allelinin AAA hastalarına oranla sağlıklı kişilerde daha yüksek sıklıkta ve düşük penetransta olduğu, bu nedenle E148Q'nun bir mutasyon değil bir polimorfizm olabileceği belirtilmiştir.^{14,23} Özen ve ark. ise E148Q'nun AAA patofizyolojinde önemli rol oynadığını öne sürmüşlerdir.²⁴

Mimouni ve ark. M694V mutasyonu olanlarda semptomların başlangıç yaşının daha erken olduğunu ortaya koymuşlardır.¹⁴ Bizim çalışmamızda ise E148Q mutasyonu taşıyan hastaların hastalık başlangıç yaşının cinsiyetler arasında anlamlı olduğu görüldü (p< 0.05).

V726A mutasyonu olan hastalarımızda 1. derece akrabalarda AAA hikayesi olması anlamlı bulundu (p< 0.05). V726A mutasyonu Türk toplumunda %3-11 olarak bildirilmiş olup bizim bulgularımız da (%7.3) literatürle uyumluydu.^{19,25} Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla AAA hastalığı görüldüğü gibi her iki cinste eşit oranda bulunduğunu bildirilen çalışmalar da vardır.^{1,10} Çalışmamızda mutasyonlar ile cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmada sadece V726A mutasyonu ile erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildi (p< 0.05).

AAA'da kesin tanı koydurucu fizik muayene ya da laboratuvar bulgusu yoktur. Ateş ve karın ağrısı en sık görülen semptomlardır.^{6,10,19} Hastalarımızda her iki cinsiyette de en fazla görülen bulgu karın ağrısı olup, kadınlarda %89.3, erkeklerde %91.6 idi. Daha önce yapılan pek çok çalışmada hastaların %100'ünde ateş görülürken karın ağrısı 2. en sık klinik bulgu olarak bildirilmekteydi.^{1,26} Bizim çalışmamızda ateş görülme oranı cinsiyet farkı gözetmemekte ve 2. sırada idi.

694. kodondaki mutasyonların daha ağır hastalık (erken başlangıç, daha sık atak geçirme) ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır.^{18,27,28} Çalışmamızda karın ağrısı ve ateş bulgusu olanlarda M694V mutasyon oranı fazla bulunurken istatistiksel olarak sadece erizipel benzeri döküntü ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır. “Turkish FMF Study Group” tarafından M694V

mutasyonu ile artrit, artralji arasında önemli ilişki bildirilirken bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).¹⁰ Bulguların oranları arasındaki bu farklılığı hastalığın genetik heterojenite özelliği ile ilişkilendirdik.

Türk toplumunda yapılan 2 önemli çalışma M694V homozigotluğu ile amiloidoz arasında ilişki gösterememişken, yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada Türk AAA hastalarında M694V mutasyonlu amiloidoz olgularının sıklığına dikkat çekilmiştir.^{10,29,30} Çalışmalarda M694V mutasyonu ile amiloidoz arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmektedir.^{6,14} Çalışmamızda amiloidozlu 2 hastanın M694V mutasyonu açısından homozigot olduğunu tespit ettik. Nitekim AAA hastalarında amiloidoz gelişiminde M694V mutasyonu halen önemli bir risk faktörüdür.

Dode ve ark. 21 Ermeni hastada 10, 24 Türk hastada ise 7 farklı genotip tanımlamıştır.³¹ Çalışmamızda 21 farklı genotip saptadık (Tablo 2). Bunların 9'u birleşik heterozigot, 2'si ise kompleks allel taşı-maktaydı. Kompleks allel taşıyan hastalardan biri M694V/E148Q/V726A, diğeri ise M680I homozigot/M694I genotipine sahipti. Üç mutasyon taşıyan hastada karın ağrısı, ateş ve artralji semptomlarının hepsi mevcuttu. Hastada amiloidoz tespit edilme-

mişti. M680I homozigot/M694I tespit edilen olguda ise ilginç olarak semptomlar 70 yaşında başlamıştı ve sadece karın ağrısı ve eklem ağrısı vardı. Birleşik heterozigotlar arasında ise en fazla gözlenen mutasyon M694V/E148Q (%7.3) idi. Yalçinkaya ve ark. V726A/M680I birleşik heterozigotluğu bulunan 2 hastada amiloidoz tespit etmişlerdir.³⁰ Birleşik heterozigotluk bulunan hastalarda da amiloidoz gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Sonuç olarak, yüksek mutasyon taşıyıcılığı olan Türk toplumunun genotip çeşitliliğinin zengin olduğunu söyleyebiliriz. AAA tanısı konmuş hastalarda en sık görülen 5 MEFV mutasyonu ile genotip-fenotip korelasyonu araştırıldı ve 21 farklı genotip saptandı. Genetik heterojenite gösteren bu hastalığın, fazla sayıda mutasyonu kısa sürede tespit eden moleküler analiz sistemleri ile presemptomatik dönemde teşhis edilebilmesi önemlidir. Çalışmamıza göre 1. derece akrabalarında AAA olan erkek hastalarda V726A mutasyonu, deri dö-küntüsü olan hastalarda amiloidoz yönünden riskli olan M694V mutasyonu taşıması yüksekti. Hastalığın klinik bulguları ile ilgili genotipin saptanması AAA'lı hastalara ve ailelerine hastalık hakkında tedavi-danışmanlık hizmeti verilmesine yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-53.
2. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, El-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986;60:837-47.
3. Armenian HK, Sha'ar KH. Epidemiologic observations in familial paroxysmal polyserositis. *Epidemiol Rev* 1986;8:106-16.
4. Toutou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. Infefers: An evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004;24:194-8.
5. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2594-604.
6. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet* 2006;367:1016-24.
7. Mansour I, Delague V, Cazeneuve C, Dodé C, Chouery E, Pêcheux C, et al. Familial Mediterranean fever in Lebanon: Mutation spectrum, evidence for cases in Maronites, Greek orthodoxes, Greek catholics, Syrians and Chittes and for an association between amyloidosis and M694V and M694I mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:51-5.
8. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:853-9.
9. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55:311-4.
10. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
11. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Familial Mediterranean fever: Clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999;103:e70.

12. Majeed HA, 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
13. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol Suppl* 1992;35:1-9.
14. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnov M, et al. Familial Mediterranean fever: Effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics* 2000;105:E70.
15. Gruberg L, Aksentijevich I, Pras E, Kastner DL, Pras M. Mapping of the familial Mediterranean fever gene to chromosome 16. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:241-2.
16. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE Jr, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-13.
17. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: Association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25:255-9.
18. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006;26:489-96.
19. Yılmaz 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. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-5.
20. Ertekin V, Selimoğlu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int* 2005;47:640-4.
21. 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;8:307-10.
22. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999;64:949-62.
23. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: Is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat* 2000;15:385-6.
24. Ozen S, Besbas N, Bakkaloglu A, Yılmaz E. Pylrin Q148 mutation and familial Mediterranean fever. *QJM* 2002;95:332-3.
25. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Hum Mutat* 2000;15:118-9.
26. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: The high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996;155:540-4.
27. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: Evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999;7:287-92.
28. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 1999;6:1-6.
29. 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;57:430-4.
30. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu 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 (Oxford)* 2000;39:67-72.
31. Dodé C, Pêcheux C, Cazeneuve C, Cattani D, Dervichian M, Goossens M, et al. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 2000;92:241-6.