

Ailesel Akdeniz Ateşi Tanısı Alan Olgularda MEFV Geni Mutasyonlarının ve Allel Frekanslarının Dağılımı - Tek Merkez Deneyimi

Distribution of MEFV Gene Mutations and Allele Frequencies in Patients with Familial Mediterranean Fever - One Center Experience

Oğuz Çilingir, Beyhan Durak Aras, Serap Arslan, Özden Kutlay, Ebru Erzurumluoğlu, Sinem Kocagil, Sevilhan Artan

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilimdalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: FMF sıklıkla Akdeniz çevresinde yaşayan etnik grupları etkileyen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. FMF'e yol açan MEFV geninin kodladığı Pirin proteinin antiinflatuar yanıtta negatif bir düzenleyici olarak rol oynadığı düşünülmektedir. FMF hastalarının çoğundan MEFV gen mutasyonlarının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, FMF tanısı almış 5836 olgunun MEFV genindeki olası mutasyonlarının tespit edilmesi ve tespit edilen mutasyonların Türk FMF olguları arasındaki dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

FMF tanısı almış, 7 yıllık hasta profili ile retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Olgulardan elde edilen DNA örneklerinden, pirosekanslama ile MEFV geninde hastalıkla ilişkisi olduğu bilinen 22 mutasyon bölgesi çalışılmıştır. Toplam 5836 olgunun 2774'ünde (% 47,5) mutasyon saptanırken, 3062'sinde (% 52,46) incelenen bölgelere ilişkin mutasyon gözlenmemiştir. Çalışma grubundaki 5836 olgunun % 18,59'de M694V, % 12,15'de E148Q, % 7,4'de V726A, % 3,56'de M680I (G>C), % 2,59'de M680I (G>A), %1,85'de R761H, % 1,9'de P369S ve %1,25'de K695R mutasyonları tespit edilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda, Türk toplumundaki MEFV gen mutasyon tipleri ve frekansları geniş bir hasta serisiyle net bir şekilde ortaya konulmuştur. Bu verilerin Türk toplumunda yeni FMF panelleri için daha spesifik belirteçlerin kullanılmasına yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: FMF, pirosekanslama, M694V, E148Q, V726A, M680I.

Çilingir O, Durak Aras B, Arslan S, Kutlay Ö, Erzurumluoğlu E, Kocagil S, Artan S. 2018, Ailesel Akdeniz Ateşi Tanısı Alan Olgularda MEFV Geni Mutasyonlarının ve Allel Frekanslarının Dağılımı - Tek Merkez Deneyimi, *Osmangazi Journal of Medicine*, 40 (2):39-46, **Doi:** 10.20515/otd.400764

Abstract: FMF is an autosomal recessive disorder affecting ethnic groups which is living in the Mediterranean. The pyrin protein encoded by the MEFV gene, which leads to FMF, is thought to play a negative regulatory role in the anti-inflammatory response. MEFV gene mutations are thought to be responsible for most FMF patients. In this study, it was aimed to determine the possible mutations in the MEFV gene of 5836 patients with diagnosis of FMF and to evaluate the distribution of detected mutations among Turkish FMF cases.

A 7-year patient retrospective study with diagnosis of FMF was performed. Of the DNA samples obtained from the cases, 22 mutations known to be related to disease in the MEFV gene by pyrosequencing were studied.

In 5836 cases, 2774 (47,5%) mutations were detected and mutations which are related to examined regions were not detected in 3062 (52,46%). In the study group, M694V(18,59%), E148Q (12,15%), V726A (7,4%), M680I (G>C)(3,56 %), M680I (G>A)(2,59 %), R761H (1,85 %), P369S (1,9 %) and K695R (1,25 %) mutations were determined in 5836 cases.

In the findings obtained in this study, types of MEFV gene mutation and frequencies in the Turkish population were clearly shown in a large series of patients. We suggest that these data could help to use more specific markers for the new FMF panels for the Turkish community.

Key Words: FMF, pyrosequencing, M694V, E148Q, V726A, M680I.

Çilingir O, Durak Aras B, Arslan S, Kutlay Ö, Erzurumluoğlu E, Kocagil S, Artan S. 2018, Distribution of MEFV Gene Mutations and Allele Frequencies in Patients with Familial Mediterranean Fever - One Center Experience, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 40 (2):39-46, **Doi:** 10.20515/otd.400764

1. Giriş

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) en sık görülen monogenik otoinflamatuar hastalıktır. Ancak yapılan çalışmalarla birlikte, FMF'in kalıtımının diğer monogenik hastalıklardan, penetrans ve patogenezi olarak daha karmaşık olduğu gösterilmiştir (1). Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) Akdeniz havzasının hastalığı olarak tanımlanır. İlk olarak Musevi ve Ermeni hastalarda gözlenmiş, daha sonra Türkler ve Araplar arasında da saptanmıştır (2). Heller ve ark., 1950'de Akdeniz bölgesine spesifik olması nedeniyle sendromun ismini FMF olarak kullanan ilk araştırmacıdır. Türkiye'de taşıyıcılık oranının 1/5, hastalığın prevalansının ise 1/1000 olduğu düşünülmektedir (3-7). Dünya genelinde en yüksek prevalansın Türklerde görüldüğü bilinmektedir (8). FMF hastalığı, genellikle tekrarlayan karın ağrısı ve ateş atakları ile karakterizedir (9) ve prognozu belirleyen en temel özellik renal amiloidoz ile böbrek yetmezliğidir. Genelde çocukluk çağı hastalığı olmakla birlikte klinik bulguların hafif olması nedeniyle tanı yaşı gecikebilmektedir. Bu nedenle Türk toplumunda sık gözlenen FMF hastalığının erken tanı ve tedavisi, hastalığın prognozu açısından önemlidir.

FMF hastalığından sorumlu *MEFV*, protein kodlayan 10 ekzondan oluşan ve kromozom 16p13.3' de lokalize bir genidir. Oluşan transkript ürünü 781 amino asitlik Pypin proteinidir. Bu proteinin inflamatuvar etkisi olduğu düşünülmektedir. *MEFV* geninde oluşabilecek nokta mutasyonları, anormal Pypin protein sentezine neden olmakta ve böylece enflamasyonun etkin olarak baskılanması engellenmektedir (10). FMF hastalarında, klinik bulguların ve hastalığın şiddetinin değişkenlik göstermesi, *MEFV* geninde ortaya çıkan farklı mutasyonlar ile açıklanabilmekte ve bu farklı mutasyonlar, hastalığın genotip-fenotip korelasyonunun kurulmasına yardımcı olabilmektedir. Bugüne kadar *MEFV* geninde tespit edilen 100'den fazla mutasyon; özellikle genin 2,3,5 ve 10. ekzonlarında tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar, Türk toplumunda görülme sıklığına göre sırasıyla, M694V, M680I, V726A, E148Q olarak belirlenmiştir (11).

Bu çalışmada, 2011-2017 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp

Fakültesi'nde FMF tanısı almış 5836 olgunun *MEFV* genindeki olası mutasyonlarının tespit edilmesi ve tespit edilen mutasyonların Türk FMF olguları arasındaki dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

2011-2017 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde FMF tanısı ile refere edilen, 7 yıllık hasta profili ile retrospektif bir çalışma hedeflenmiştir. Çalışmaya toplamda 5836 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan hasta onam formları, poliklinik muayenesi sırasında alınmıştır. Olguların alınan periferik kan örnekleri, *MEFV* geninde tanımlanan 22 mutasyon açısından pirosekanslama yöntemi ile çalışılmıştır (Tablo.1).

Hastalardan alınan periferik kan örneklerinden robotik DNA izolasyonu (MagNaPure Compact-Roche) sonrası, *MEFV* geni mutasyon analizi, pirosekanslama yöntemi (Qiagen Pyro FMF kiti) ile üretici firmanın önerdiği koşullar doğrultusunda gerçekleştirilmiş ve olgular *MEFV* genindeki 22 mutasyon açısından değerlendirilmiştir. *MEFV* geninde analizi yapılan 22 mutasyon bölgesi Tablo 1'de verilmiştir.

3. Bulgular

FMF tanısı ile refere edilen ve çalışmaya dahil edilen 5836 olgunun, 2774'ünde (% 47,5) mutasyon saptanırken, 3062'sinde (% 52,46) incelenen bölgelere ilişkin mutasyon saptanmamıştır (Tablo 2). Çalışma grubumuzdaki 5836 olgunun % 18,59'u M694V, % 12,15'i E148Q, % 7,4'ü V726A, % 3,56'sı M680I (G>C), % 2,59'u M680I (G>A), %1,85'i R761H, % 1,9'u P369S ve %1,25'i K695R genotipine sahip oldukları tespit edilmiştir (Tablo.2). Olgularda tespit edilen mutasyonların 1686'sı heterozigot (% 60,77), 462'si homozigot (% 16,65) ve 626'sı birleşik (compound) heterozigot (%22,56) olarak bulunmuştur. Olgularımızda en sık karşımıza çıkan sekiz mutasyon sırasıyla, M694V, E148Q, V726A, M680I (G>C), M680I (G>A), R761H, P369S ve K695R idi.

Bunlardan M694V, E148Q, V726A ve M680I mutasyonları Türk toplumunda görülen en yaygın mutasyonlar arasında yer almaktadır. Buna ek olarak, mutasyonlu olgularda en çok % 60,77 oranında heterozigot genotip gözlenmiştir (Tablo.2). Birleşik heterozigot

olgularda ilk iki sırayı, 140 olguda (% 22,36) M694V/ E148Q birlikteliği ve 120 olguda (% 19,17) M694V/ V726A birlikteliği almıştır. Çalışmada *MEFV* geninde değişim saptanan toplamda 2774 olguya ait allel frekans dağılım tablosu aşağıda gösterilmiştir (Tablo.3)

Tablo 1.
Çalışmada *MEFV* genindeki incelenen mutasyonlar ve lokalizasyonları.

Mutasyon	Lokalizasyonu (Ekzon)
M694V (A>G)	
V726A	
M680I (G>C)	
M680I (G>A)	
R761H	
K695R	
M694I	
M680L	
R717S	
I692del	
K695M	10
A744S	
R761H	
V722M	
G678E	
T681I	
I720M	
S675N	
H478Y	
F479L	5
P369S	3
E148Q	2

Tablo 2.
Çalışma grubumuzdaki en sık karşılaşılan *MEFV* genindeki mutasyonlu olgu sayıları ve frekans yüzdeleri.

Mutasyon Tipi	Frekanslar (n)	Frekanslar (%)
M694V	977	18,59
E148Q	709	12,15
V726A	432	7,40
M680I (G>C)	208	3,56
M680I (G>A)	151	2,59
R761H	108	1,85
P369S	121	1,90
K695R	73	1,25
Homozigot	462	16,65
Birleşik-heterozigot	626	22,56
Heterozigot	1686	60,77
Toplam Mutasyonlu olgu sayısı	2774	47,53
Wild tip olgu sayısı	3062	52,47

Tablo 3.

Çalışma grubumuzdaki en sık karşılaşılan MEFV genindeki homozigot, heterozigot veya birleşik heterozigot allel frekansı.

Mutasyon Tipi	Allel Sayısı (n)	Allel Frekansı (%)
M694V (A>G)	905	40,13
E148Q (G>C)	551	24,43
V726A (T>C)	261	11,57
M680I (G>A)	160	7,1
M680I (G>C)	140	6,21
P369S (C>T)	95	4,21
R761H (G>A)	76	3,37
K695R (A>G)	67	2,97
Toplam	2255	100

Çalışmamızda allel frekansı en yüksek olan mutasyon M694V (%40,13) olarak belirlenmiştir. Bunu E148Q (%24,43) ve V726A (%11, 57) mutasyonları izlenmiştir (Tablo 3). Buna ek olarak çalışma verilerimize göre, heterozigot genotipler arasında allel frekansında ilk üç sırayı M694V (% 40,15), E148Q (% 30,36) ve V726A (%

9,48) almıştır. Birleşik heterozigot genotip grubundaki allel frekans dağılımında ilk üç sırada, M694V/E148Q (% 22,36), M69V/V726A (% 19,17) ve E148Q/P369S (% 11,18) mutasyonları ve homozigot genotip grubundaki allel frekansındaki ilk üç sırada ise M694V (%58,66), E148Q (%16,23) ve V726A (% 5,63) gözlenmiştir (Tablo 4).

Tablo.4

Çalışma grubumuzdaki en sık karşılaşılan MEFV genindeki genotip dağılımı ve allel frekansları

Mutasyon	Genotip	Olgu sayısı (N)	%
Heterozigot (n=1686, % 60,77)	M694V/-	677	40,15
	E148Q/-	512	30,36
	V726A/-	160	9,48
	M680I(G/C)/-	67	3,97
	M680I(G/A)/-	45	2,66
	P369S/-	79	4,68
	R761H/-	55	3,26
	K695R/-	78	4,62
	M694I/-	13	0,77
	Toplam		1686
Birleşik heterozigot (n=626, % 22,56)	M694V/E148Q	140	22,36
	M69V/V726A	120	19,17
	E148Q/P369S	70	11,18
	M694V/M680I(G/C)	46	7,35
	M694V/M680I(G/A)	42	6,71
	M694V/R761H	40	6,39
	M680I(G/C)/V726A	30	4,79
	V726A/E148Q	27	4,31
	E148Q/M680I(G>C)	20	3,19
	M680I (G/A)/V726A	21	3,35
	V726A/R761H	13	2,08
	E148Q/K695R	13	2,08
	M680I(G/A)/R761H	11	1,76
	E148Q/R761H	14	2,24
Diğer	19	3,04	
Toplam		626	100

Mutasyon	Genotip	Olgu sayısı (N)	%
Homozigot (n=462, % 16,65)	M694V	271	58,66
	E148Q	75	16,23
	V726A	26	5,63
	M680I(G/C)	28	6,06
	M680I(G/A)	37	8,00
	R761H	5	1,08
	P369S	6	1,30
	K695R	6	1,30
	M694I	4	0,87
	Diğer	4	0,87
Toplam		462	100
Toplam mutasyonlu olgu sayısı		2,774	
Mutasyon saptanmayan olgu sayısı		3,062	
Toplam olgu sayısı		5,836	

4. Tartışma

FMF, otozomal resesif kalıtılan, tekrarlayan karın ağrısı ve ateş atakları ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı Türkiye’de 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5’tir (3-5, 7). Hastalık etnik köken ile yakın ilişkilidir. Özellikle de Yahudiler, Ermeniler ve Türkler gibi Akdeniz toplumlarındaki etnik gruplarda yüksek oranda görülmektedir. FMF hastalığının patogenezinin tek bir genin sorumlu olması ve gendeki hotspot bölgelerin bilinmesi moleküler tanıyı kolaylaştırmaktadır. Bu hotspot bölgeler, Türk toplumunda FMF hastalığının tanısını %90 oranında karşılamaktadır (12). Bu çalışmada Türk toplumunda *MEFV* geninde en sık görülen mutasyonları da içine alan bir panel ile geniş bir hasta grubunda mutasyonların tespit edilmesi ve frekansların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Akdeniz bölgesinde yer alan ülkeler arasında yapılan çok sayıda çalışmada, özellikle Türk hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda oran artışı dikkati çekmektedir. Bu özellik, Papadopoulos ve ark.nın, Türk FMF kohortunda 7 çalışma verisinden toplam 3061 vakanın bulgularının değerlendirildiği çalışmada da özetlenmiştir (13). Belirtilen çalışmaya dahil edilen verilerin yanısıra, 2067 olguda yapılmış bir çalışmada, olguların % 50,5’inde mutasyon saptanmıştır. Olguların % 52,25’i heterozigot, % 30,1’i birleşik heterozigot ve % 16,85’i homozigot

bulunmuştur (14). Toplam 1435 olguluk bir diğer çalışmada da mutasyon saptanan olgu sıklığı %54,08 olarak bildirilmiş olup, 148 olgu homozigot, 197 olgu birleşik heterozigot ve 427 olgu da heterozigot olarak belirlenmiştir. Çalışmada en sık gözlenen mutasyonlar, M694V (%48,79), M680I (G>C) (%14,86), E148Q (%13,70) ve V726A (%12,35) şeklinde bildirilmiştir (15). Yunanistan’da yapılan bir çalışmada, 152 FMF hastasının 22’si homozigot, 43’ü birleşik heterozigot ve 62’si heterozigot olarak tespit edilmiş olup, bu mutasyonlar sırasıyla, M694V (%38,1), M680I (%19,7), V726A(%12,2), E148Q (%10,9), E230K (%6,1), K695R (% 3,4) ve M694I (%2,7) olarak bildirilmiştir (16). 2008 yılında yapılan bir meta analiz çalışmasında 14 farklı etnik popülasyondan FMF hastaları çalışmaya dahil edilmiş ve çalışma sonucunda en sık gözlenen mutasyonlar, M694V, V726A, M680I, M694I ve E148Q olarak bildirilmiştir (13).

Saptadığımız mutasyonlar görülme sıklığı açısından sırasıyla, M694V % 18,59, E148Q % 12,15, V726A % 7,4, M680(G>C) % 3,56, M680I (G>A) % 2,59, R761H % 1,85, P369S % 1,9 ve K695R % 1,25 olarak belirlenmiştir. Çalışma verilerimize göre saptadığımız mutasyon sıklıkları literatür bilgilerini destekler niteliktedir.

Türk FMF çalışma grubu tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada en sık gözlenen

mutasyonlar sırasıyla, M694V (%51,4), M680I (%14,4) ve V726A(%8,6) olarak bildirilirken (5), diğer çalışmada en sık gözlenen mutasyonlar, M694V (%67,2), V726A (%15,5), M680I (%12), M694I (%5,1) olarak bulunmuştur (6). Solak ve ark.'nın çalışma kohortunda ise, 202 FMF olgusunda en sık M694V, M680I, M694I, ve V726A mutasyonları rapor edilmiştir (17). Başka bir çalışmada da E148Q (%30,8), M694V (%18,3), P369S (%10,6), V726A (%8,6), A744S (%2,9), R761H (%2,9), M694I (%1,9), K695R (%1,9) ve I692del (%1,0) mutasyonları bildirilmiştir (18). Benzer bir çalışmada 186 Türk olguda tespit edilen mutasyonlar sıklık sırasına göre, R202Q (%33,3), M694V (%22,6), E148Q (%22), V726A (%7,5), R761H (%4,3), M680I (%3,8) olarak rapor edilmiştir (10). Dündar ve ark.'nın 2067 vakada gerçekleştirdikleri çalışmada da Tablo 5'de gözlemlendiği gibi M694V (%14,68), M680I(G/C) (%7,62), E148Q (5,15) ve V726A (%4,76) mutasyonlarını sık gözlenen mutasyonlar olarak bildirmişlerdir. Coşkun ve ark.'nın 383 FMF olgusu ile yaptıkları çalışmada ise allel frekansları; M694V %41,15, E148Q %20,35, M680I(G/C) %12,39, R761H %9,73, V726A %7,08, P369S %4,42, M680I(G/A) %2,21 olarak bulunmuştur (19). Yine benzer bir çalışmada Akın ve ark. ise 1201 FMF olgusunda, allel frekanslarını M694V %47,60, E148Q %16,75, V726A %12,95, M680I (G/C) %11,94, R761H %3,30, P369S %2,55, K695R %1,15, M680I (G/A) %0,63 olarak tespit etmişlerdir (20). Bizim çalışmamızda 5836 FMF olgusunda tespit edilen mutasyonlardaki allel frekansları sırasıyla; M694V %40,13, E148Q %24,43, V726A %11,57, M680I (G>A) %7,1, M680I (G>C) %6,21, P369S %4,21, R761H

%3,37, K695R %2,97 şeklinde bulunmuştur. Tüm çalışmalar ile çalışmamız verileri birlikte değerlendirildiğinde, genel olarak bölgeler arasında MEFV gen mutasyonları allel frekansları açısından benzerlik gözlemlendiği, hemen tüm çalışmalarda M694V, E148Q, M680I (G/C) ve V726A mutasyonlarının ortak en sık gözlenen mutasyonlar olduğu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda olgularımızın %52,46'sında mutasyon saptanmazken, %47,5'inde mutasyon pozitifliği gözlenmiştir. Mutasyon taşıyan olgular içinde, %60,77'si heterozigot, %22,56'sı birleşik heterozigot ve %16,65'i ve homozigot genotipe sahiptir. Bu çalışmada sadece MEFV gen mutasyon frekansının ve allel frekanslarının değerlendirmesi hedeflendiği için olguların fenotipik özellikleri değerlendirme dışı bırakılmıştır. Ancak, klinik olarak FMF fenotipine sahip olgularda heterozigot bireylerin yüksek çoğunlukta bulunması, FMF'in düşük penetransta dominant etki gösterebileceği düşüncesini ortaya çıkarmaktadır ki bu görüş Marek-Yagel ve ark.'nın (2009) çalışmasında ortaya atılmıştır. Araştırmacılar, sadece homozigotlarda değil heterozigot olgularda da klinik FMF fenotipinin gözlenmesini, FMF'in düşük penetranslı ve ekspresivitesi değişken dominant özelliğinden kaynaklanabileceğini, FMF kliniğinin heterozigot olgularda daha hafif seyretmesine rağmen homozigot mutant olgularından klinik olarak ayıramadıklarını ifade etmişlerdir (21). Çalışma verilerimize bakıldığında klinik olarak FMF tanısıyla gelen olgularda mutasyon pozitifliği bulunan olguların yaklaşık %60'nun heterozigot olarak bulunması bu savı desteklemekle birlikte bu olgularda geniş delesyon ve duplikasyonların incelenmesiyle daha net sonuçlar elde edilebilir.

Tablo 5.
Türk FMF hastalarında MEFV geni mutasyonları

	n	Wild	M694V	E148Q	M680I (G/C)	V726A	M694I	R761 H	P369 S	A744S	M680I (G/A)	K695R	F749L
Torun vd.2017	1835	0 (0)	1823 (63.3)	276 (9.6)	430 (14.9)	284 (9.9)	24 (0.83)	41 (1.43)					
Akın ve ark.	1201	654 (54.45)	375 (47.6)	132 (16.8)	94 (11.9)	102 (12.9)	4 (0.5)	26 (3.3)	20 (2.6)	16 (2.0)	5 (0.63)	-	
Coşkun ve ark. 2015	383	208	93 (41.2)	46 (20.4)	28 (12.4)	17 (7.1)		22 (9.7)			5 (2.21)		
Dünder ve ark.2011	2067	1023 (49.5)	607 (47.6)	228 (5.15)	315 (7.62)	197 (4.76)	19 (0.46)	53 (1.28)	41 (0.99)				
Özdemir ve ark. 2011	3340	1548 (46.4)	1017 (43.12)	476 (20.18)	354 (15.00)	267 (11.32)	9 (0.38)	61 (2.59)	78 (3.30)	72 (3.05)	-	8 (0.34)	17 (0.72)
Yeşilada ve ark. 2012	891	471 (52.86)	153 (28.18)	185 (34.07)	8 (15.65)	29 (5.34)	9 (1.66)	28 (5.16)	35 (6.45)	16 (2.95)		2 (0.37)	1 (0.18)
Çalışmamız 2018	5836	3062 (52.46)	905 (40.13)	551 (24.43)	140 (6.21)	261 (11.57)	-	76 (3.37)	95 (4.21)	-	160 (7.10)	67 (2.97)	-

5. Sonuç

Türk toplumunda yapılan çalışmalarda en sık gözlenen 5 mutasyon sırasıyla; M694V, E148Q, M680I (G>C), M680I (G>A) ve V726A'dır (22). Yaptığımız çalışmada 22 mutasyon içinde en sık bu 5 mutasyon gözlenmiştir. M694V mutasyonunun, etnik gruplar arasında değişkenlik göstermesine rağmen amiloidoz riskini arttırdığı bilinmektedir. E148Q ve V726A mutasyonu ise amiloidoz oluşumunda daha az risk oluşturmaktadır. Amiloidoz birikimi sonucunda ciddi renal yetmezlik durumları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle mutasyonların gen üzerindeki lokalizasyonları, türleri ve oluşan transkript ürünündeki değişiklikler

hastalık fenotipini etkilemektedir. Hastalarda genotip-fenotip korelasyonu kurulması ile hastalığın prognozu daha net değerlendirilebilir. Çalışma grubumuzdaki hasta popülasyonu dikkate alındığında, sonuçlarımızın Türk toplumundaki MEFV gen mutasyon tipleri ve frekanslarının geniş bir hasta serisiyle net bir şekilde ortaya konması ve yeni paneller için daha spesifik belirteçlerin kullanılması için yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu olgularda kolşisin terapisine duyarlılık faktörü olabilecek değişimlerin belirlenmesiyle birlikte tanı ve tedavide yarar sağlayabilecektir.

Teşekkür: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ'a çalışmamıza verdiği destek için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Ozen S, Batu ED, editors. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? Seminars in immunopathology; 2015: Springer.
- Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. European journal of rheumatology. 2014;1(1):21.
- 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. American Journal of Medical Genetics Part A. 1995;55(3):311-4.
- Bakkaloglu A. Familial mediterranean fever. Pediatric Nephrology. 2003;18(9):853-9.
- Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine. 2005;84(1):1-11.

Ailesel Akdeniz Ateşi Tanısı Alan Olgularda MEFV Geni Mutasyonlarının ve Allel Frekanslarının Dağılımı - Tek Merkez Deneyimi

6. 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.
7. Örün E, Yalçınkaya F. TÜRK TIBBINDA AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI VE AMİLOİDOZ. 2003.
8. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2017;36(8):1707-13.
9. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Journal of inflammation research*. 2016;9:13.
10. Abuhandan M, Kaya C, Güzelçiçek A. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2015;42(1).
11. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, Cakar N, Kocak H. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? *Clinical rheumatology*. 1999;18(6):446-9.
12. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genetics in medicine*. 2011;13(3):263.
13. Papadopoulos V, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta-Analysis Study. *Annals of human genetics*. 2008;72(6):752-61.
14. Dunder M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Molecular biology reports*. 2011;38(8):5065-9.
15. Yılmaz G, Senes M, Kayalp D, Yuçel D. Is Turkish MEFV Mutations Spectrum Different Among Regions? *Journal of clinical laboratory analysis*. 2016;30(5):641-4.
16. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doulas M, Tsironidou V, Rafail S, et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clinical genetics*. 2007;71(5):458-67.
17. Solak M, Yıldız H, Köken R, Erdogan M, Eser B, Şen T, et al. Analysis of familial Mediterranean fever gene mutations in 202 patients with familial Mediterranean fever. *Genetic testing*. 2008;12(3):341-4.
18. Evliyaoglu O, Bilici S, Yolbas I, Keleşçi S, Sen V. Diyarbakır yöresi Ailevi Akdeniz Atesli çocuklarda MEFV gen mutasyon sıklıkları. *Dicle Tıp Dergisi*. 2009;36(2).
19. Coşku S, Kurtgöz S, Keskin E, Sönmez F, Bozkurt G. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype–phenotype correlations in a Turkish population. *Journal of genetics*. 2015;94(4):629-35.
20. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean Fever from the Aegean region of Turkey. *Molecular biology reports*. 2010;37(1):93-8.
21. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*. 2009;60(6):1862-6.
22. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatology international*. 2005;25(4):255-9.