

# Fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda MEFV genlerinin artan sıklığı

Increased frequency of MEFV genes in children with functional abdominal pain

Erkan DOĞAN<sup>1</sup>, Eylem SEVİNÇ<sup>2</sup>, Burcu KORKUT<sup>3</sup>, Emre TAŞKIN<sup>4</sup>, Nergiz SEVİNÇ<sup>5</sup>

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Pediyatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Aile Hekimliği Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Genetik Anabilim Dalı, <sup>5</sup>Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Karabük

**Giriş ve Amaç:** Fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda MEFV gen mutasyonlarının sıklığını araştırmak. **Gereç ve Yöntem:** Kesitsel tipteki bu çalışma, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediyatri ve Pediyatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında fonksiyonel karın ağrısı olan 1135 çocuk üzerinde yapıldı. Ailevi Akdeniz ateşi gen mutasyon analizi için genomik mini kit (Macherey-Nagel, Almanya) kullanılarak periferik kan lökositlerinden DNA ekstrakte edildi. MEFV geninin tüm kodlama bölgeleri ve ekzon-intron birleşimindeki 25 baz çifti incelendi. **Bulgular:** Fonksiyonel karın ağrısı olan 1135 hastanın (525 kız, %46.2) ortalama yaşı 9.4 yıldır. Yüz otuz dokuz (%12.2) çocukta en az 1 MEFV mutasyonu veya polimorfizmi bulundu. En yaygın MEFV gen değişikliği heterozigot p.M694V- (%3.7) olup, bunu p.E148Q- (%2.1), p.M680I- (%1.1) ve p.V726A- (%1.05) mutasyonları izledi. Heterozigot 3 mutasyon (p.P369S, p.E148Q, p.M680I) sadece 1 (%0.08) çocukta tespit edildi. **Sonuç:** Bu çalışma, fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda MEFV gen mutasyonlarının bulunabileceğini göstermektedir. MEFV gen mutasyonlarının fonksiyonel karın ağrısında rol oynayıp oynamayacağına dair fazla ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Fonksiyonel karın ağrısı, MEFV, çocuk

**Background and Aims:** To investigate the frequency of MEFV gene mutations in children with functional abdominal pain. **Materials and Methods:** The cross sectional study was conducted in 1135 children diagnosed with functional abdominal pain at the Departments of Pediatric and Pediatric Gastroenterology of Karabük University Medical Faculty in Karabük, Turkey, from January 2020 to December 2020. For familial Mediterranean fever gene mutation analysis, genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using the mini kit (Macherey-Nagel, Germany). All coding regions of the MEFV gene and 25 base pairs in the exon-intron junction were examined. **Results:** The median age of 1135 patients with functional abdominal pain (525 female, 46.2%) were 9.4 years. One hundred thirty-nine (12.2%) children were found at least 1 MEFV mutation or polymorphism. The most common MEFV gene alteration was heterozygous p.M694V- (3.7%), followed by p.E148Q- (2.1%), p.M680I- (1.1%) and p.V726A- (%1.05). Heterozygous 3 mutations (p.P369S, p.E148Q, p.M680I) were detected in only 1 (0.08%) child. **Conclusion:** Present study indicates that MEFV gene mutations could be found among children with functional abdominal pain. Further and comprehensive studies are required whether MEFV gene mutations may play a role in the functional abdominal pain or not.

**Keywords:** Functional abdominal pain, MEFV, child

## GİRİŞ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), yineleyen poliserozit ve ateş atakları ile karakterize otozomal-resesif kalımla geçen oto inflamatuvar bir hastalıktır. Akdeniz'in doğusunda yaşayan toplumlarda (Yahudi, Rum, Arap, Ermeni ve Türk gibi) genel olarak etkilese de prevalansı yaşanan göçler ve seyahatlere bağlı olarak, dünya genelindeki dağılım, bölgelere göre değişiklikler göstermektedir (1). Ülkemizdeki prevalansının ise %0.1, taşıyıcılık oranının ise %20 olduğu tahmin edilmektedir (2,3). Hastalığa neden olan ve pirin (pyrin) adlı proteini kodlayan MEFV (Mediterranean Fever) geni, kromozom 16p13.3'in kısa kolunda yerleşik olup 781 amino asitten ve 10 ekzondan oluşur (4). Türk toplumunda en sık tespit edilen mutasyon M694V (%51.5) olmakla beraber M680I (%9.2), E148Q (%3.5), V726A (%2.8) diğer sık görülen mutasyon tipleridir. AAA

tanısı almış hastaların klinik profilleri büyük ölçüde MEFV genindeki mutasyon ile ilişkili olmakla beraber bölgelere göre etnik köken ve bireyin yaşı inflamatuvar yanıtta değişiklikte önemli rol oynamaktadır. Hastaların tipik şikayetleri karın, göğüs ve eklem ağrıları, tekrarlayan ateş olmasına rağmen karın ağrıları en sık olandır ve etkilenen çocukların tamamına yakınında görülür. Karın ağrısı atakları akut apandisit taklit edebilecek kadar şiddetli olurken bazen de ağrılar oldukça hafif olup hastalığın tanınmasında gecikmelere bazen de yanlış tanı almasına neden olur (5,6).

Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar (FGİH), tanımlanabilir organik bir nedeni olmayan kalıcı ve/veya tekrarlayan gastrointestinal (GI) semptomlarla karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Sıklığının çocukluk çağında

**İletişim:** Eylem SEVİNÇ

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, 78050 Karabük,

Tel: +90 370 415 80 00 • E-mail: dr.eylemsevinc@gmail.com

Doğan E, Sevinç E, Korkut B, et al. Increased frequency of MEFV genes in children with functional abdominal pain. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:157-161. DOI: 10.17941/agd.1055302

Geliş Tarihi: 08.10.2021 • Kabul Tarihi: 27.12.2021

%20 civarında olduğu tahmin edilmektedir. 20'nin üzerinde alt hastalık grubu olan bu bozuklukta çocuklarda en sık fonksiyonel kabızlığa ve fonksiyonel karın ağrısına (FKA) rastlanır. Tanımlanabilir belirteçlerin olmaması nedeniyle, tanı için semptom temelli kriterler (Roma kriterleri) geliştirilmiştir (7). Ancak başta çölyak hastalığı olmak üzere organik hastalıkları dışlamak veya olası yapısal sorunları araştırmak için standart tanı testlerinin kullanılması gerekir (8,9).

Şu ana kadar fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda MEFV gen mutasyonlarının mevcudiyetini veya sıklığını değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada Batı Karadeniz bölgesinde yer alan Karabük ilindeki fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda MEFV gen mutasyonları sıklığının tespiti amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel tipteki bu çalışmaya Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Çocuk Gastroenteroloji polikliniklerinde, Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında yaşları 5-18 arasında değişen ve Roma 4 kriterlerine göre tanı konulan 1135 fonksiyonel karın ağrılı çocuk dahil edildi (Tablo 1). Organik rahatsızlığı dışlamak için çalışmaya dahil edilen tüm çocukların fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, gaita incelemesi, gaita gizli kan, gaita yağ-redüktan madde ve idrar tetkikleri değerlendirildi.

Çocuklardan alınan 3 ml periferik venöz kan örnekleri etilen diamin tetra asetik asit'li (EDTA) tüplere konuldu. MEFV gen mutasyon analizi için, mini kiti (Macherey-Nagel, Germany) kullanılarak periferik kan lökositlerinden

**Tablo 1. Roma 4 kriterlerine göre fonksiyonel karın ağrısı kriterleri\***

1. Yalnızca beslenme ve adet görme gibi fizyolojik olaylar sırasında ortaya çıkmayan epizodik veya sürekli karın ağrısının mevcudiyeti
2. İrritabl barsak sendromu, fonksiyonel dispepsi veya abdominal migren dahil olmak üzere diğer fonksiyonel gastrointestinal bozuklukları tam olarak karşılamayan şikayetlerin varlığı

\* En az 2 aydan beri bu şikayetlerin devam etmesi ve ayda en az 4 kez müzdarip olma

**Tablo 2. Olguların demografik, biyokimyasal ve laboratuvar özellikleri**

Parametreler	
Yaş (yıl)*	9.4 (5 - 18) 9.79 ± 4.87
Cinsiyet (E/K)	1.1
Boy (cm)**, Z-skor (SD)	136 ± 32.6, 0.02 (1.0)
Ağırlık (kg)**, Z-skor (SD)	31.8 ± 11.7, 0.23 (0.91)
Vücut kitle endeksi**, Z-skor (SD)	16.6 ± 2.38, 0.37 (1.03)
Sedimentasyon hızı (mm/saat)**	11 ± 2.1
C-reaktif protein (mg/L)**	4.5 ± 1.4
Fibrinojen (mg/dl)**	191 ± 47
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )*	8.174 (4.190 - 15.910), 8.881 ± 3.413
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )*	211.033 (141.000 - 490.120), 327.537 ± 240.686
Hemoglobin (g/dL)	12.9 ± 1.34
Hematokrit (%)	39 ± 5.4
Tam idrar analizi	Normal sınırlarda
Gayta incelemesi	
- Gayta parazit	- İzlenmedi
- Gayta yağ, redüktan madde	- Saptanmadı
- Gayta gizli kan	- Negatif

\* Ortanca, \*\*Standart sapma

genomik DNA ekstrakte edildi. Ekstrate edilen DNA numuneleri -20 °C'de saklandı. Gerçek zamanlı Taqman yöntemi ve ABI 7500 gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu (Real-Time PCR) sistemi kullanılarak 20 ul PCR karışımında saflaştırılma yapıldı. qPCR sonuçlarını değerlendirmek için ABI 7500 yazılım sistemi kullanıldı (Applied Biosystems™). MEFV genine ait tüm kodlayan bölgeler ve ekzon-intron birleşimindeki 25 baz çifti incelendi.

İstatistiksel analizlerde sonuçlar, ortalamalar  $\pm$  SD veya medyan (aralık) olarak ifade edildi. Normalliği belirlemek için Kolmogorov Smirnow testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyan verilen karşılaştırılmasında student t-testi ile analiz yapıldı (SPSS for Windows 21). Çalışma için etik kurul onayı 2020/260 sayı no ile Karabük Üniversitesinden alındı.

## BULGULAR

Araştırmaya alınan 1135 hastanın 525'i kız (%46.2), 610'u erkek (%53.8) olup, yaşları 5 - 18 yıl arasında (ortalama 9.4 yıl) değişmekteydi. Olgularımızda erkek çocukların oranı kız çocukların oranına göre fazla olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Olgularımızın tamamında polikliniğe başvuru şikayeti karın ağrısıydı ve ortalama  $7.3 \pm 1.8$  ay'dan beri bu yakınma süregelmekteydi. Olgulara ait klinik ve biyokimyasal parametreler Tablo 2'de gösterildi.

FKA olan çocukların 996'sında (%87.8) herhangi bir mutasyon saptanmamışken, 139 (%12.2) çocukta en az 1 MEFV mutasyonu ya da polimorfizmi tespit edildi. p.M694V- en sık görülen heterozigot genotipti. Olguların 5 tanesinde (%0.44) homozigot (4 olguda p.M694V/p.M694V, 1 olguda p.F479L/p.F479L), 108 tanesinde (%9.51) heterozigot 1 mutasyon, 25 tanesinde (%2.21) bileşik heterozigot mutasyon ve 1 tanesinde (%0.08) heterozigot 3 mutasyon (p.P369S, p.E148Q, p.M680I) tespit edildi (Tablo 3). Çalışmaya dahil edilen çocuklarda allel pozitifliği %7.49 iken, 4 olgudaki homozigot (p.M694V/p.M694V) allel pozitifliği %0.29 olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, FKA olan çocuklarda MEFV mutasyonlarının varlığı ve sıklığı araştırıldı. FKA olan çocukların %12.2'sinde en az 1 MEFV mutasyonu ya da polimorfizmi tespit edildi. Bu mutasyonlar arasında p.M694V- en sık görülen heterozigot genotipti. Ayrıca olguların %0.04'ünde homozigot, %2.2'sinde bileşik heterozigot ve %0.08'sinde (p.P369S, p.E148Q, p.M680I) heterozigot 3'lü bileşik mutasyon saptandı.

**Tablo 3. Fonksiyonel karın ağrılı MEFV mutasyonlu olguların dağılımı**

Genotip	n (%)
Homozigot 1 mutasyon	
p.M694V/p.M694V	4 (0.35)
p.F479L/p.F479L	1 (0.08)
Heterozigot 1 mutasyon	
p.A744S-	1 (0.08)
p.E148Q-	24 (2.11)
p.E148V-	1 (0.08)
p.G304R-	2 (0.17)
p.K695R-	4 (0.35)
p.M680I-	13 (1.14)
p.M694V-	42 (3.7)
p.P369S-	6 (0.52)
p.R761H-	2 (0.17)
p.T267I-	1 (0.08)
p.V726A-	12 (1.05)
Bileşik heterozigot mutasyon	
p.E148Q, p.P369S	4 (0.35)
p.M694V, p.E148Q	2 (0.17)
p.M694V, p.V726A	5 (0.44)
p.E148Q, p.V726A	1 (0.08)
p.E148Q, p.M680I	2 (0.17)
p.F479L, p.E167D	1(0.08)
p.E148Q, p.G304R	1 (0.08)
p.E148Q, p.T267I	1 (0.08)
p.E148Q, p.L110P	1 (0.08)
p.V726A, p.M680I	1 (0.08)
p.E148V, p.P369S	1 (0.08)
p.F479L, p.E148Q	1 (0.08)
p.A744S, p.V726A	1 (0.08)
p.R761H, p.M694V	1 (0.08)
p.G304R, p.M694V	1 (0.08)
p.K695R, p.V726A	1 (0.08)
Heterozigot 3 mutasyon	
p.P369S, p.E148Q, p.M680I	1 (0.08)
Mutasyon yok	996 (87.8)

Tekrarlayan karın ağrıları hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülen, etkilenen çocuklarda ve ailelerinde okul, spor ve düzenli günlük aktiviteleri engelleyebilen ve pediatrik acil servislere veya pediatrik gastroenteroloji kliniklerine sık başvurulara yol açabilen bir durumdur. Çocuklarda tekrarlayan karın ağrıları, hem organik hem de non-organik sebeplerden kaynaklanabilir. Ağrının nedeni saptanabilir bir organik sorun veya patolojiye dayanmadığı durumlarda, bu durum FKA olarak yeniden adlandırılır (10). FKA'sı olan çocuklarda, GI motilitesindeki değişik-

likler (çok hızlı veya çok yavaş), visseral aşırı duyarlılık, değişen mikrobiyota, artan bağırsak geçirgenliği, düşük dereceli immün sisteme ait hücrelerin mukozal infiltrasyonu görülebilmekle birlikte bu ağrıya tam olarak neyin sebep olduğu bilinmemektedir (11).

Son zamanlarda bazı fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda MEFV gen mutasyon sıklığını ve birlikteliğini araştıran kısıtlı sayıda çalışmalar yapılmıştır. Coşkun ve ark. 2017 yılında epigastrik ağrı sendromu olan 75 erişkin fonksiyonel dispepsili hastada yaptıkları çalışmada olguların %57'sinde MEFV gen mutasyonu tespit etmişlerdir (12). Bizim çalışmamızda fonksiyonel karın ağrısı olan çocukların %12.2'sinde en az 1 MEFV mutasyonu ya da polimorfizmi tespit edildi. Gerek bizim, gerekse Coşkun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları FGIH'dan etkilenen bireylerde MEFV gen mutasyonu görülme sıklığının artabileceğini göstermektedir. Öte yandan Börekçi ve ark. 122 erişkin AAA hastasında yaptıkları bir çalışmada fonksiyonel diyare görülme sıklığının arttığını tespit etmişlerdir (13). İkinci ve arkadaşlarının 2016-2018 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada AAA hastalığı olan çocuklarda ağrı predominant FGIH'lara daha yatkın olduklarını saptamışlardır (14). Bu iki çalışmanın ortak özelliği AAA olan hastalardaki FGIH birlikteliğinin araştırılması ve AAA olan hastalarda artmış FGIH birlikteliğinin vurgulanmasıdır.

AAA olan hastalarda ataksız dönemlerde bile subklinik bir inflamasyon vardır ve inflamatuvar yanıtı verdiği bu sürekli inflamasyon, AAA olan hastaları Poliarteritis nodoza, Henoch-Schönlein purpura ve Crohn hastalığı gibi diğer inflamatuvar bozukluklara yatkın kılmaktadır (15). MEFV gen mutasyonlarının AAA seyrinde eşzamanlı bozuklukların gelişimindeki rolü iyi bilinmemektedir. Ancak üzerinde en sık durulan hipotez mutasyonların inflamatuvar yolakları baskılamada rol oynayan pirin proteini aracılığıyla kontrolsüz ve sürekli bir inflamatuvar yanıtı neden olduğu yönündedir (16). Juvenil idiopatik artritli 96 çocukta Çomak ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 31 hastada (%32.3) MEFV mutasyonu saptanmışlardır (17). Çakıcı ve ark. Henoch-Schönlein purpuralı 1120 çocukta yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaların %21.3'ünde ekson 10'un bulunduğu en az 1 MEFV mutasyonu bildirmişlerdir (18). Yakın bir zamanda Urgancı ve ark. 597 inflamatuvar barsak hastalığı olan çocuklarda yaptıkları

çok merkezli bir çalışmada hastaların %41.9'unda MEFV mutasyonu tespit etmiş ve ayrıca E148Q hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalıklı olgularda en sık görülen mutasyon olarak kayda geçmiştir (19). Her ne kadar bildirilen bu üç çalışmada FGIH olan çocuklarda yapılmamış olsa da, yaptığımız bu çalışmamızda olgularımızın %12.2'sinde en az 1 MEFV mutasyonu ya da polimorfizmi tespit edildi. Bu mutasyonlar arasında ise p.M694V- en sık görülen heterozigot genotipi, diğer sık görülen mutasyonlar ise sırasıyla pE148Q (%2.11), pM680I (%1.14), pV726A (%1.05) idi. Hem çalışmamızın hem de üstteki diğer çalışmaların bulguları, MEFV gen mutasyonlarının AAA dışında diğer hastalıklarda da saptanabileceğini görüşünü desteklemektedir.

Türkiye'de çok merkezli çalışmalarda en sık bildirilen mutasyon M694V olup allel sıklığı ise %14.6 - %51.4 arasında değişmektedir. Bunu E148Q, M680I (G/C) ve V726A mutasyonları izlemektedir (20). Bizim yaptığımız çalışmada da en sık homozigot mutasyon M694V olup allel sıklığı %0.29 saptanmıştır. Bulduğumuz bu değer in ülkemizdeki M694V allel sıklığından oldukça düşük olduğu gözlemlendi. Bu durumun en önemli sebebi çalışmamızın genel popülasyonda yapılmamış olmasından kaynaklanabilir.

Bu çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardır. Bunlardan ilki ve en önemlisi literatürde FGIH olan bireylerde MEFV gen mutasyon sıklığını araştıran oldukça az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların çoğu da erişkin hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu nedenle sonuçlarımız kısıtlı sayıda benzer çalışmalar ile kıyaslanabilmiştir. Diğer kısıtlılığımız ise çalışmamızın tek merkezli olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışma FKA olan çocuklarda azımsanmayacak kadar fazla sayıda MEFV gen mutasyonu olduğunu ortaya koymuştur. Her iki hastalığın zemininde süreklilik gösteren inflamasyon olduğu kabul edilmesine rağmen FKA olan çocuklarda MEFV gen mutasyonlarının rolünü açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için etik kurul onayı 2020/260 sayı no ile Karabük Üniversitesinden alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. Rheum Dis Clin North Am 2007;33:585-623
2. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet 1997;17:25-31.

3. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
4. Ong FS, Vakil H, Xue Y, et al. The M694V mutation in Armenian-Americans: a 10-year retrospective study of MEFV mutation testing for familial Mediterranean fever at UCLA. *Clin Genet* 2013;84:55-9.
5. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
6. Campbell L, Raheem I, Malemud CJ, Askari AD. The relationship between NALP3 and autoinflammatory syndromes. *Int J Mol Sci* 2016;17:725.
7. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20:1-13.
8. Akar HH, Yıldız M, Sevinc E, Sokucu S. The influence of HLA-DQ2 heterodimers on the clinical features and laboratory of patients with celiac disease. *Nutr Hosp* 2015;32:2594-9.
9. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:193-201.
10. Brusaferrro A, Farinelli E, Zenzeri L, Cozzali R, Esposito S. The management of paediatric functional abdominal pain disorders: latest evidence. *Pediatr Drugs* 2018;20:235-47.
11. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond)* 2021;21:44-52.
12. Coskun BD, Kiraz A, Sevinc E, Baspınar O, Cakmak E. Increased frequency of MEFV genes in patients with epigastric pain syndrome. *Balkan J Med Genet* 2017;20:51-8.
13. Börekci E, Celikbilek M, Soytürk M, et al. Functional gastrointestinal disorders in patients with familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis* 2017;20:2101-5.
14. Ekinci RMK, Balcı S, Akay E, et al. Frequency of functional gastrointestinal disorders in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2019;38:921-6.
15. Güncan S, Bilge NŞ, Cansu DÜ, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. The role of MEFV mutations in the concurrent disorders observed in patients with familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol* 2016;3:118-21.
16. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24:323-7.
17. Comak E, Dogan CS, Akman S, et al. MEFV gene mutations in Turkish children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr* 2013;172:1061-7.
18. Cakici EK, Kurt Şükür ED, Özlü SG, et al. MEFV gene mutations in children with Henoch-Schönlein purpura and their correlations-do mutations matter? *Clin Rheumatol* 2019;38:1947-52.
19. Urganci N, Ozgenc F, Kuloglu Z, et al; Turkish IBD Study Group. Familial Mediterranean fever mutation analysis in pediatric patients with inflammatory bowel disease: A multicenter study. *Turkish J Gastroenterol* 2021;32:248-61.
20. Erdogan H, Sonkur AC, Görükmez O, et al. The frequency of familial Mediterranean fever gene mutations and the correlations between phenotype and genotype in Turkish children. *Asian Journal of Pediatric Research* 2020;4:20-6.