



## Çocuk Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında MEFV Mutasyonlarının Dağılımı: Türkiye'nin Güneydoğusunda Tek Merkezli Çalışma

Mahir Binici<sup>1</sup>, Selahaddin Tekeş<sup>1</sup>, Mahmut Balkan<sup>1</sup>, Diclehan Oral<sup>1</sup>, İlyas Yücel<sup>1</sup>, Şaban Tunç<sup>1</sup>

*1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D., Diyarbakır, Türkiye*

*Geliş: 15.02.2022; Revizyon: 24.05.2022; Kabul Tarihi: 25.05.2022*

### Öz

**Amaç:** Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), Akdeniz'de yaşayan etnik gruplarda (Türkler, Araplar, Yahudiler ve Ermeniler) görülen resesif geçişli otoinflatuar bir hastalıktır. Farklı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda FMF' deki MEFV mutasyon değişimi farklılık göstermektedir. Bu çalışmada, son yıllara ait mutasyon dağılımını belirleyerek bölgemizdeki MEFV mutasyon dağılım verileri ile ülke geneli ve diğer bölgelerin mutasyon dağılımını karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Merkezimize sevk edilen FMF klinik semptomları tespit edilen 286 hastanın moleküler test sonuçlarını değerlendirdik. Moleküler analiz için hastaların, pyrosequencing yöntemi kullanılarak MEFV genindeki 22 yaygın mutasyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** 286 hastanın genetik analizi sonucu; 74 (%25,87) hastanın 27'sinin homozigot (%9,44), 47' sinin bileşik heterozigot (%16,44) mutasyona sahip olduğunu, 212'sinin (%74,13) isesadece tek bir mutasyon taşıdığını ortaya koydu. Allel frekansları göz önüne alındığında en yaygın mutasyonlar; E148Q (%32,50), M694V (%26,94), V726A (%10,83), R761H (%10,83), M680I (G>C) (%6,11) ve P369S (%5,56) şeklindedir.

**Sonuç:** Bu tek merkezli çalışmada, Türkiye'nin güneydoğusundaki çocuk FMF hastalarından elde edilen yaygın MEFV gen mutasyonlarının sıklıkları hakkında bilgi verdik. Hastaların yaklaşık yarısı alellerinde en az bir E148Q veya M694V mutasyonu taşıyordu. Bölgemizdeki verileri ülke geneli ve Ege bölgesi ile karşılaştırdığımızda en sık rastlanan mutasyon açısından farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Çalışma sonuçlarımız ülkemizin Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yapılan önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, mutasyon oranları arasında farklılıklar olduğu gözlemlenmektedir. Bu çalışmayla bölgemizdeki FMF hastalarının mutasyon dağılımlarının güncel verileri elde edilerek literatüre katkıda bulunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Otoinflatuar hastalık, Ailesel Akdeniz Ateşi, MEFV geni, Mutasyon

DOI: 10.5798/dicletip.1128958

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Mahir Binici, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D. Posta kodu: 21280 Sur/Diyarbakır, Türkiye e-mail: binici.mahir@gmail.com

## The distribution of MEFV mutations in children FMF patients: Single center study in southeast Turkey

### Abstract

**Objective:** Familial Mediterranean fever (FMF) is a recessively inherited autoinflammatory disease which is seen in ethnic groups living in the Mediterranean (Turks, Arabs, Jews and Armenians). MEFV mutational variation in FMF differs in different geographical regions and ethnic groups. In this study, we aimed to determine the mutation distribution of recent years in our region and compare the mutation distribution in Turkey and other region of country.

**Method:** We evaluated the molecular test results of 286 patients identified as having FMF clinical symptoms referred to our center. For molecular analysis 22 common mutations in MEFV gene of patients were tested using pyrosequencing method.

**Results:** Genetic analysis of 286 patients revealed that 74 (25.87%) patients were either homozygous (27) or compound heterozygous (47), 212 (74.13%) carried only one detected mutation. Allelic frequencies for the most common mutation were E148Q (32.50%), M694V (26.94%), V726A (10.83%), R761H (10.83%), M680I (G>C) (6.11%) and P369S (5.56%).

**Conclusion:** In this single center study, we provided information about the frequencies of common MEFV gene mutations obtained from child FMF patients in southeast Turkey. Nearly half of the patients were carrying at least one E148Q or M694V mutations in their alleles. When we compare the data in our region with the country-wide and Aegean region, it is observed that there are differences in terms of the most common mutation. When we look at the previous studies conducted in the southeast region of the country, we observe that there are different mutation rates over time. With this study, we contributed to the literature by obtaining current data on the mutation distributions of FMF patients in our region.

**Keywords:** Autoinflammatory disease, Familial Mediterranean Fever, MEFV Gene, Mutations.

## GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) en erken tanımlanmış ve en yaygın kalıtsal otoinflatuar hastalıktır<sup>1</sup>. FMF genel olarak Doğu Akdeniz popülasyonunda (Türk, Arap, Ermeni ve Yahudi)yaygın olmasına rağmen 20. yüzyılın nüfus hareketleri nedeniyle tüm dünyada gözlenmektedir<sup>2</sup>. FMF klinik olarak tekrarlayan ateş ve serözit atakları, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve plörezi atakları ile karakterizedir<sup>1,2</sup>. FMF hastalığı klinik olarak 1945 yılında tanımlanmıştır<sup>3</sup>. Türkiye’de ilk vaka 1946 yılında gözlenmiş olup daha sonra birçok vaka bildirimini olmuştur<sup>4</sup>.

FMF’den sorumlu olan gen, 16. kromozomda yer alan 10 ekzonlu MEFV (Mediterranean Fever) genidir. Bu gen doğal bağışıklık sistemi ile ilişkili pyrin (pirin) proteinini kodlar. İnflamasyon kompleksinde görev alan pirin proteini; inflamasyon, apoptozis ve ateş gelişiminde temel bir rol oynamaktadır<sup>1,2</sup>. FMF otozomal resesif olarak kalıtılan ve “MEFV” olarak sembolize edilen gendeki mutasyonlardan kaynaklanır<sup>5</sup>. MEFV

mutasyonlarının çoğu fonksiyonel bölge olan C-terminali yakınlarında bulunur<sup>6,7</sup>. En yaygın dört mutasyon, 10. ekzonda bulunan M694V, V726A, M680I, M694I mutasyonlardır<sup>8</sup>.

Türkiye’de 2005 te yapılan bir çalışmada FMF’ in tahmini prevalansı 1/1.000 ve taşıyıcılık oranı 1/5 olduğu bildirilmiştir<sup>2</sup>. Farklı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda FMF mutasyon tip ve oranlarını farklılık göstermektedir. Daha önceki yapılan çalışmalar analiz edildiğinde bölgesel olarak farklı mutasyon dağılımları gözlenmektedir<sup>9,10</sup>. Bu çalışmada amacımız bölgemizdeki MEFV genindeki mutasyon tip ve oranlarını belirleyerek ülke genelindeki mutasyon oranlarıyla karşılaştırmak ve literatüre katkıda bulunmayı sağlamaktır.

## YÖNTEMLER

Çalışmamız için 2019-2020 yılları arasında kliniğimize yönlendirilen pediatrik FMF hastalarında 286 pozitif hasta kullanılmıştır.

Hastaların yaş aralığının 0-18 yaş arasında olması dikkate alınmıştır. Hastalardan alınan periferik kan örneklerinden izolasyon kiti (Qiagen) kullanılarak DNA elde edilmiştir. Elde edilen DNA lar ile pyrosekans analizi yapılmıştır. Sekanslamada kullanılan FMF analiz kiti (Qiagen) 22 farklı mutasyonu analiz etmektedir. Bu mutasyonlar ve lokasyonları Tablo I'de gösterilmiştir. Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.12.2021 tarihli 510 nolu raporla izin alınmış olup analizlerin bir kısmı TIP.20.006 projesi kapsamında DÜBAP desteği ile yapılmıştır.

**Tablo I:** İncelenen MEFV Mutasyonları ve Lokasyonları

Mutasyon	Lokasyon	Mutasyon	Lokasyon
E148Q	Ekzon 2	M694V	Ekzon 10
P369S	Ekzon 3	M694L	Ekzon 10
H478Y	Ekzon 5	M694I	Ekzon 10
F479L	Ekzon 5	K695R	Ekzon 10
S675N	Ekzon 10	K695M	Ekzon 10
G678E	Ekzon 10	R717S	Ekzon 10
M680L	Ekzon 10	I720M	Ekzon 10
M680I (G>A)	Ekzon 10	V722M	Ekzon 10
M680I (G>C)	Ekzon 10	V726A	Ekzon 10
T681I	Ekzon 10	A744S	Ekzon 10
I692del	Ekzon 10	R761H	Ekzon 10

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar 0-18 yaş aralığında olup yaş ortalaması 8.01±4.8' dir. Hastaların %54,55'i kız (156), %45,45'i erkek (130) bireylerden oluşmakta idi.

286 hastanın yapılan genetik analizi sonucunda hastaların %74,13'ünün heterozigot mutasyon, %9,44'ünün homozigot mutasyon ve %16,43'ünün bileşik heterozigot mutasyona sahip oldukları saptanmıştır. (Tablo II) Hastalarda en sık rastlanan mutasyon E148Q/wt (%30,42) mutasyonu olmuştur. Tespit edilen diğer mutasyonlar sırasıyla M694V/wt (%13,99), V726A/wt (%8,39), R761H/wt (%6,99), M694V/M694V (%6,29) ve P369S/wt (%5,24) şeklindedir. Hastalara ait mutasyonlar Tablo III' te gösterilmiştir.

**Tablo II:** FMF Hastalarının Genotiplerinin Dağılımı

Hasta sayısı	(n)	(%)
Heterozigot	212	74,13
Bileşik Heterozigot	47	16,43
Homozigot	27	9,44
Kompleks Genotip	0	0
<b>Toplam</b>	<b>286</b>	<b>100</b>

**Tablo III:** FMF Hastalarında Tespit Edilen Mutasyonlar

Mutasyon Tipi	Genotip	(n)	(%)	
Heterozigot	E148Q/wt*	87	30,42	
	M694V/wt	40	13,99	
	V726A/wt	24	8,39	
	R761H/wt	20	6,99	
	P369S/wt	15	5,24	
	M680I (G>C)/wt	10	3,50	
	A744S/wt	9	3,15	
	M694I/wt	3	1,05	
	K695R/wt	2	0,70	
	M680I(G>A)/wt	1	0,35	
	V722M/wt	1	0,35	
	<b>Toplam</b>		212	74,13
	Bileşik Heterozigot	E148Q/M694V	6	2,10
M680I(G>C)/M694V		5	1,75	
E148Q/P369S		4	1,40	
E148Q/R761H		4	1,40	
M694V/V726A		4	1,40	
V726A/R761H		4	1,40	
M680I(G>C)/V726A		4	1,40	
E148Q/V726A		3	1,05	
E148Q/K695R		2	0,70	
M694V/M694I		2	0,70	
M694V/R761H		2	0,70	
E148Q/M680I(G>C)		1	0,35	
M680I(G>A)/M680I(G>C)		1	0,35	
M680I(G>C)/R761H		1	0,35	
M694I/R761H		1	0,35	
M694V/A744S	1	0,35		
M694V/K695R	1	0,35		
P369S/R761H	1	0,35		
<b>Toplam</b>		47	16,43	
Homozigot	M694V	18	6,29	
	E148Q HOMO	5	1,75	
	R761H HOMO	3	1,05	
	M694I HOMO	1	0,35	
<b>Toplam</b>		27	9,44	
<b>Genel Toplam</b>		<b>286</b>	<b>100</b>	

\*wt=wildtype

Allel frekansları açısından baktığımızda en sık rastlanan mutasyon %32,50 ile E148Q mutasyonudur. Bu mutasyonu sırasıyla M694V (%26,94), V726A (%10,83), R761H (%10,83),

M680I (G>C) (%6,11) ve P369S (%5,56) mutasyonları takip etmektedir. Mutasyonların allel frekans dağılımı Tablo IV' de gösterilmiştir.

**Tablo IV:** Mutasyonların Allel frekans Dağılımı

Mutasyon	Allel	%
E148Q	117	32,50
M694V	97	26,94
V726A	39	10,83
R761H	39	10,83
M680I (G>C)	22	6,11
P369S	20	5,56
A744S	10	2,78
M694I	8	2,22
K695R	5	1,39
M680I(G>A)	2	0,56
V722M	1	0,28
Toplam	<b>360</b>	<b>100</b>

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, Türkiye'nin Güneydoğu bölgesinde 2019-2020 yılları arasında FMF tanısı konan hastalarda MEFV mutasyonlarının retrospektif değerlendirilmesi gerçekleştirildi. Çalışmamızda en yaygın mutasyonlar E148Q, M694V, V726A, R761H, M680I (G>C) ve P369S idi. Çalışmamızda en çok rastlanan mutasyon %32,50 ile E148Q mutasyonu olmuştur.

Ülke genelinde ve ülkenin farklı coğrafi bölgelerinde yapılan önceki çalışmalarla çalışmamızda elde edilen verilerin karşılaştırması Tablo V' te verilmiştir. Verilerimizi ülke genelinde yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda, ülke genelinde M694V mutasyon oranı en yüksek olmasına rağmen bizim çalışmamızda E148Q mutasyon oranının en yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>2,11,22</sup>. Aynı zamanda bölgemizde M680I mutasyon oranının ülke geneline göre daha düşük olduğu ve R761H mutasyon oranının da daha yüksek olduğu gözlenmektedir.

2022 yılında ülke genelinde yapılan bir çalışmada hastalarda %39 heterozigot, %24 bileşik heterozigot ve %3 homozigot genotip dağılımı bildirilmiştir<sup>22</sup>. Çalışmamızdaki

verilerle karşılaştırdığımızda ülke geneline göre heterozigot ve homozigot genotip oranının daha yüksek olduğu gözlenmektedir (tablo II).

**Tablo V:** Ülke genelinde yapılan MEFV mutasyonlarının allel frekans dağılımı

Bölge	Hasta Sayısı	E148Q % (n)	M694V % (n)	V726A % (n)	R761H % (n)	M680I (G>C) % (n)	P369S % (n)
Doğu Anadolu <sup>14</sup>	415	19,10	21,60	9,70	2,00	9,50	3,70
Doğu Anadolu <sup>15</sup>	453	32,77	36,50	14,09	4,07	3,90	2,04
Karadeniz <sup>16</sup>	731	14,70	42,80	16,30	6,80	14,10	*
İç Anadolu <sup>17</sup>	1044	5,15	14,68	4,76	1,28	7,62	0,99
İç Anadolu <sup>18</sup>	386	18,39	59,06	22,53	3,36	16,06	4,40
İç Anadolu <sup>19</sup>	330	1,36	50,00	9,70	3,48	14,10	*
Batı Anadolu <sup>20</sup>	175	20,35	41,15	7,08	9,73	12,39	4,42
Ege <sup>8</sup>	547	16,75	47,60	12,95	3,30	11,94	2,55
Ege <sup>12</sup>	833	16,30	48,60	9,70	4,40	13,40	2,60
Ege <sup>13</sup>	190	15,00	53,59	6,81	*	6,81	7,27
Akdeniz <sup>21</sup>	618	19,32	17,35	4,03	1,20	5,24	*
Güneydoğu Anadolu <sup>10</sup>	147	30,70	26,00	13,0	13,50	6,30	10,50
Güneydoğu Anadolu <sup>9</sup>	104	30,80	18,30	8,60	2,90	6,70	10,60
Ülke geneli <sup>2</sup>	1090	*	51,50	8,10	*	14,4	*
Ülke geneli <sup>11</sup>	1719	1,00	44,50	9,20	**	12,30	**
Ülke geneli <sup>22</sup>	20268	22,89	36,93	12,70	3,22	13,30	4,40
Çalışmamız	286	32,50	26,94	10,83	10,83	6,11	5,56

\*rapor edilmedi. \*\*<%1

Ülkemizdeki diğer coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalar incelendiğinde MEFV mutasyon allel sıklığının ülke geneli ile benzer olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle karşılaştırdığımızda ise en sık rastlanan mutasyon tipi açısından farklılık olduğu tespit edilmektedir. Bu farklılıkların temelinde coğrafi bölgesel farklılıkların ya da analiz edilen verilerin sayısından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Akdeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada en sık rastlanan mutasyon oranının %46.61 ile R2021Q mutasyonu olduğu bildirilmiştir<sup>11</sup>. Verilerimiz arasında bu mutasyon bulunmadığından bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Bölgemize yakın bir bölge olan Van ili ve çevresinde 2014 yılında yapılan bir çalışmada en sık rastlanan mutasyonun V726A mutasyonu olduğu bildirilmiştir<sup>23</sup>. 2015 yılında yapılan geniş ölçekli bir çalışmada ise Van ili ve çevresinde karşılaşılan en yaygın mutasyon M694V mutasyonu olarak bildirilmiştir<sup>15</sup>. Bu iki çalışmada verilerimizle uyuşmamakta olup bu farklılığın coğrafi farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bölgemizde 2009<sup>9</sup> ve 2014<sup>10</sup> yıllarında yapılan iki çalışma ile kendi verilerimizi karşılaştırdığımızda mutasyon tip ve oranlarının benzer oldukları görülmekte olup, çalışmamızda P369S (%5.56) mutasyonunun oranında bir düşüş olduğu gözlenmektedir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada da görüldüğü gibi FMF mutasyonlarında coğrafi olarak farklı bölgelerde farklı mutasyon dağılımlarının ortaya çıktığı gözlenmektedir. Bu çalışmayla bölgemize ait FMF hastalarının güncel mutasyon dağılımının verileri ile literatüre katkıda bulunmuş olmaktadır.

**Etik kurul onayı:** Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.12.2021 tarihli 510 nolu raporla izin alınmış olup analizlerin bir kısmı TIP.20.006 projesi kapsamında DÜBAP desteği ile yapılmıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkarçatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Analizlerin bir kısmı için DÜBAP kapsamında yapılan TIP.20.006 projesinden destek alınmıştır.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** For some part of the analyses, support was received from the TIP.20.006 project, which was carried out within the scope of DUBAP.

## KAYNAKLAR

1. Hageman IMG, Visser H, Veenstra J et al. Familial Mediterranean Fever (FMF): a single centre retrospective study in Amsterdam. *Neth J Med* 2019; 77.5: 177-82.
2. Turkish FMF StudyGroup. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nation wide multicenter study. *Medicine* 2005; 84.1: 1-11.
3. Gutierrez MJ, Lapidus SK. Systemic Autoinflammatory Diseases: A Growing Family of Disorders of Overlapping Immune Dysfunction. *Rheumatic Disease Clinics* 2022; 48.1: 371-95.
4. Marmarali A. Garip bir karin sendromu. *Turk Tip Cemiyecm* 1946; 12: 436-43.
5. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet Journal of RareDiseases* 2015; 10: 34.
6. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genet* 1997; 17: 25-31.
7. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
8. Akin H, Onay H, Turker E, et al. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean Fever from the Aegean region of Turkey. *Molecular biology reports* 2010; 37.1: 93-8.
9. Evliyaoglu O, Bilici S, Yolbas I, et al. Diyarbakır yöresi Ailevi Akdeniz Ateşli çocuklarda MEFV gen mutasyon sıklıkları. *Dicle Tıp Dergisi* 2009; 36: 2.
10. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatology international* 2014; 34.2: 207-12.
11. Bilge NŞY, Sari I, Solmaz D, et al. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. *Turkish journal of medical sciences* 2019; 49.2: 472-7.
12. Coker I, Colak A, Yolcu I, et al. MEFV gene mutation spectrum in familial Mediterranean fever

(FMF): a single center study in the Aegean region of Turkey. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2011; 70.6: 511-6.

13. Özdemir FMA, Gülez N, Makay B. Evaluation of the international severity score for FMF (ISSF) scores in Turkish children diagnosed with FMF: a single-center experience. *Clinical Rheumatology* 2021; 1-7.

14. Etem E, Deveci SD, Erol D, et al. Familial Mediterranean Fever: a retrospective clinical and molecular study in the East of Anatolia region of Turkey. *Open Rheumatol J* 2010; 4: 1-6.

15. Coşkun S, Ustyol L, Bayram Y, et al. The spectrum of MEFV gene mutations and genotypes in Van province, the eastern region of Turkey, and report of a novel mutation (R361T). *Gene* 2015; 562: 128-31.

16. Dogan H, Bayrak FO, Emet M, et al. Familial Mediterranean fever gene mutations in north-eastern part of Anatolia with special respect to rare mutations. *Gene* 2015; 568: 170-5.

17. Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, et al. Common familial Mediterranean fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 5065-9.

18. Ceylan GG, Ceylan C, Ozturk E. Frequency of alterations in the MEFV gene and clinical signs in

familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *GenetMolRes* 2012; 11: 1185-94.

19. Demirkaya E, Tunca Y, Gok F, et al. A very frequent mutation and remarkable association of R761H with M694V mutations in Turkish familial Mediterranean fever patients. *ClinRheumatol* 2008; 27: 729-32.

20. Coşkun S, Kurtgöz S, Keskin E, et al. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet* 2015; 94: 629-35.

21. Gunesacar R, Celik MM, Arica V, et al. Frequency of MEFV gene mutations in Hatay province, Mediterranean region of Turkey and report of a novel missense mutation (I247V). *Gene* 2014; 10.546: 195-9.

22. Dundar M, Fahrioglu U, Yildiz S, et al. Clinical and molecular evaluation of MEFV gene variants in the Turkish population: a study by the National Genetics Consortium. *Functional&IntegrativeGenomics* 2022; 1-25.

23. Özkol H, Yildirim IH, Tülüce Y, et al. The Prevalence of "MEFV" Gene Mutations in Rheumatoid Arthritis Patients Inhabiting the Van Province and Surroundings. *TurkishJournal of PhysicalMedicine&Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi* 2014; 60: 1.