

Bölgemizdeki FMF Gen Mutasyonlarının Dünya'daki Dağılım ile Karşılaştırılması

Comparison of FMF Gene Mutations in Our Region with World Distribution

Doğu KARAHAN¹

¹ Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), özellikle Doğu Akdeniz havzası toplumlarında endemik olmakla birlikte toplumsal göçlerle birlikte dünyada farklı ülkelerde de son dönemlerde tespit edilmektedir. Bu çalışmada Türkiye'de sık görülen genetik mutasyonlar ile farklı toplumdaki mutasyonların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 192 FMF hastasının genetik mutasyon test sonuçları retrospektif olarak taranarak mutasyonlar tespit edildi ve sıklıkları hesaplandı. Tespit edilen mutasyonlar Türkiye'de ve diğer toplumlarda yapılmış olan önceki çalışmalar ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda en sık mutasyonların M694V (%29.68), G148G (%17.18), M680I (%12.5) ve V726A (%10.93) olduğu görüldü. A202 genetik varyasyonun %58.85 ile görülen en sık değişken olduğu saptandı. Sonuçlar sıklık açısından Türkiye'deki diğer çoğu çalışmanın sonuçları ile benzer iken farklı toplumlarda mutasyon sıklığının değiştiği gözlemlendi.

Sonuç: FMF Doğu Akdeniz havzasında endemik olarak görülmekte, Akdeniz'in diğer bölgelerinde daha az sıklıkla görülmektedir. Ayrıca dünyada uzak bölgelerde de son dönemlerde daha sıklıkla saptanmaktadır. Toplumsal göçler ve genetik transmisyon bu artıştan sorumlu tutulmaktadır. Farklı toplumlarda görülen mutasyonların sıklığı da değişkenlik göstermekte olup bu durum o bölgelere olan göçün genetik kökeni açısından da fikir vermektedir. Son dönemlerde kitlesel göçlerin arttığı düşünüldüğünde dünyada FMF hastalığı ve mutasyon dağılımının önemi artacak gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akdeniz, FMF, Genetik, Mutasyon, Transmisyon

Abstract

Objective: Although Familial Mediterranean Fever (FMF) is endemic, especially in the Eastern Mediterranean basin societies, it has recently been detected in different countries in the world with social migrations. This study, it is aimed to compare the genetic mutations that are seen frequently in Turkey with the mutations in different populations.

Material and Methods: The genetic mutation test results of 192 FMF patients were screened retrospectively, mutations were detected and their frequencies were calculated. The detected mutations were evaluated by comparing them with previous studies conducted in Turkey and other populations.

Results: In our study, the most common mutations were M694V (29.68%), G148G (17.18%), M680I (12.5%), and V726A (10.93%). It was determined that A202 genetic variation was the most common variable with 58.85%. While the results were similar to the results of most other studies in Turkey, it was observed that the frequency of mutations changed in different populations.

Conclusion: FMF is endemic in the Eastern Mediterranean basin, less frequently in other parts of the Mediterranean. In addition, it has been detected more frequently in distant regions of the world in recent years. Social migrations and genetic transmission are held responsible for this increase. The frequency of mutations seen in different societies also varies, and this gives an idea about the genetic origin of the migration to those regions. Considering that mass migration has increased recently, the importance of FMF disease and mutation distribution in the world seems to increase in the future.

Key words: FMF, Genetic, Mediterranean, Mutation, Transmission

Yazışma Adresi: Doğu KARAHAN, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Özalper. Turgut Özal Cad. No:4 44330 Malatya, Türkiye

Telefon: +90 506 531 1125 **e-mail:** dogu.karahan@ozal.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-5387-2000

Geliş tarihi: 10.04.2023

Kabul tarihi: 16.05.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1279728

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) aralıklı ateş, karın ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, cilt döküntüleri, serozit ve artrit atakları ile kendini gösteren genetik oto-inflamatuar bir hastalıktır (1-3). Özellikle Akdeniz Bölgesi çevresinde yaşayan Türkler, Araplar, Yahudiler ve Ermeni toplumlarında sık görülmektedir (1-3). Bu toplumlarda prevalansının 1-5/10.000 olduğu saptanmıştır (4). Hastalık (FMF) MEFV geninde oluşan mutasyonlar sonucunda çoğunlukla otozomal resesif kalıtım ile geçiş göstermektedir (1,2,4). Otozomal dominant ve çift heterozigot mutasyonlar daha baskın klinik ile seyretmektedir (1).

MEFV geni özellikle immünite ilişkili hücrelerde (nötrofil, eozinofil, monosit, dendritik hücre ve sinovyal fibroblast) bulunan 86 kDa pyrin (marenostrin, TRIM20) proteinini kodlamaktadır. MEFV genindeki mutasyonlar sonucu üretilen farklı formdaki pyrin proteinleri, bağışıklık sisteminin nötrofil aktivasyonunun uygunsuz şekilde tetiklenmesine ve kontrolsüz interlökin-1 (IL-1), interferon ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) salınımına neden olarak, periton, plevra ve eklemlerde inflamasyon epizodlarına yol açmaktadır (2,4). Klinik görünümdeki varyasyon ve amiloidoz gelişimi, farklı MEFV mutasyonlarına bağlı olarak değişebilmektedir (5).

FMF, amiloidoz oluşumuna sebep olarak başta böbrek yetmezliği olmak üzere, vaskülit, kardiyak yetmezlik ve göz tutulumu gibi önemli komplikasyonlara sebep olmaktadır (5). İlerleyici hastalık ve organ hasarı oluşumunu engellemek için FMF de kullanılan temel ilaç kolşisin olup ömür boyu kullanım önerilmektedir (3-5). Anti-IL-1 gibi hedefe yönelik ilaçlar yeni tedavi seçenekleri olarak gündeme gelmektedir ve kolşisin refrakter ya da intoleran FMF olgularında etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

MEFV geni 16p13.3 lokasyonunda yer alır ve 10 ekzon ile 781 kodondan oluşmaktadır. MEFV geninde yaklaşık olarak 400 adet tanımlanmış mutasyon bulunmaktadır. Bu, mutasyonların çoğu, 680 ve 761 amino asitleri arasında yer alan ekzon 10'da bulunmaktadır (1-3). Farklı toplumsal çalışmalarda tespit edilen gen mutasyonlarının sıklığının değiştiği gözlenmiştir. En sık gözlenen mutasyonların Ekzon 10'da görülen M694V, V726A, M694I ve M680I mutasyonları ve ekzon 2'de gözlenen E148Q olduğu belirtilmektedir (1). MEFV genlerindeki mutasyonların bir kısmının FMF kliniğindeki hastalık yapıcı rolü kanıtlanmış iken bir kısım mutasyonların benign ya da patojen rolü hala tam olarak aydınlatılamamıştır (4).

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen 192 olgunun genetik sonuçlarını değerlendirmeyi ve bölgemizde görülen en sık genetik mutasyonları tespit etmeyi amaçladık. Ayrıca bu mutasyonların American College of Medical Genetics and Genomics sınıflamasına göre dağılımını tespit etmek ve Akdeniz çevresinde ve Dünyada FMF'in görüldüğü diğer ülkelerdeki mutasyon sıklıkları arasında karşılaştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma tanımlayıcı olarak planlandı ve Malatya Turgut Özal Üniversitesi Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2019-2022 yılları arasında karın ağrısı, eklem ağrısı ve ateş vb. şikâyetlerle başvuran ve FMF ön tanısı ile MEFV gen mutasyon testleri çalışılmış olan 192 vaka dahil edildi. Bu çalışma için Malatya Turgut Özal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan 2022/150 Sayılı etik kurul onayı alındı. Hastalar ile görüşülerek onam formları imzalatıldı. Çalışma retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak dizayn edildi. Vakaların retrospektif olarak sistemden çalışılmış olan MEFV gen mutasyonları ve varyasyonları kaydedilerek American College of Medical Genetics and Genomics sınıflamasına göre dağılımı ve sıklıkları değerlendirildi.

Genetik testler periferik kan örneğinden DNA izolasyonu ile yapıldı. MEFV geni kodlanan 2, 3, 5 ve 10. ekzon bölgesi ve ekzon-intron sınır bölgeleri PCR-DNA dizi analizi yöntemi ile incelendi. BigDye Terminator version 3.1 Cycle sequencing kiti kullanılarak elde edilen sekans reaksiyon ürünleri ABI Prism 3130xl DNA Sequencer cihazı ve sequencing analysis software, versiyon 5.4 ile analiz edildi. Seqscape v2.7 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) programı ile varyant analizi yapıldı.

Genetik testin limitasyonları olarak; yapılan analiz promotör ve diğer regülatör bölgelerdeki mutasyonlar ile ekzon/gen delesyon ve duplikasyon mutasyonlarını kapsamamaktadır. DNA dizi analizi yönteminin sensitivitesi %98-99 olarak kabul edilmektedir. Nadir olgularda bir alleldeki büyük delesyon veya SNP sebebi ile ikinci alleldeki mutasyon varlığı yalancı pozitif veya yalancı negatif olarak değerlendirilebilir şeklinde sıralanmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS-25 (Statistical Program in Social Sciences) ile gerçekleştirildi. Sonuçlar rakamsal ve yüzdesel olarak gösterildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan olguların 84 tanesinin erkek, 108 tanesinin kadın olduğu tespit edildi. Vakaların ortalama yaşı 36.7 ± 13.4 (18-79 yaş arası) olarak hesaplandı. Toplam 192 vakanın 5 tanesinde (%2.7) üç mutasyon aynı anda mevcuttu. 40 vakada (%20.8) iki mutasyon aynı anda mevcuttu. Diğer 147 (%76.5) olguda tek mutasyon mevcuttu. Bununla birlikte genetik mutasyonların yanında 192 olgunun 113 tanesinde (%58.85) A202G (R202Q) genetik varyasyon tespit edildi. A202G varyasyonların 93 tanesi heterozigot 20 tanesi ise homozigot şeklinde dağılım göstermekteydi.

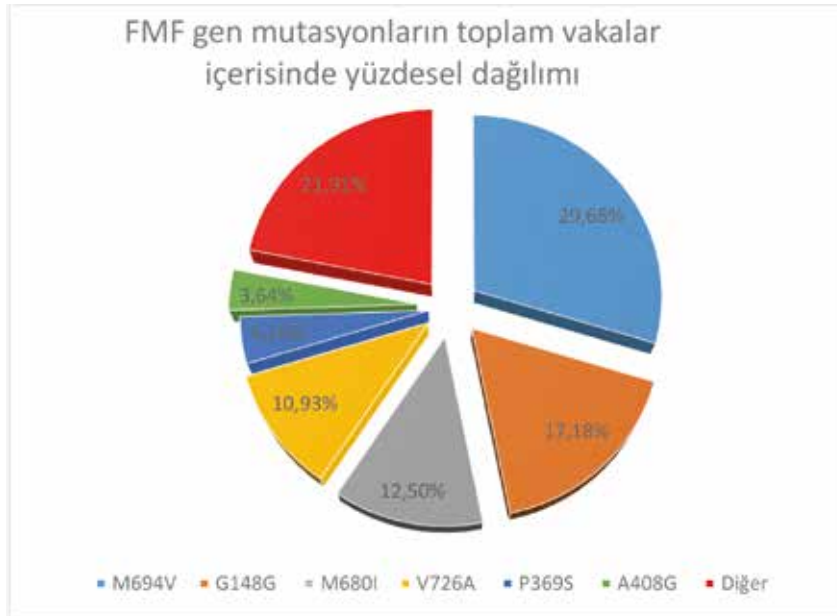
En sık görülen mutasyonlar 192 olgunun 57'sinde M694V (%29.68), 33'ünde G148G (%17.18), 24'ünde M680I (%12.5), 21'inde V726A (%10.93) mutasyonları olacak şekilde sıralanıyordu (**Grafik 1**). M694V mutasyonunu taşıyan 57 olgudan 47 tanesi heterozigot iken, 10 tanesi homozigottu. Otuz üç G148G mutasyonun 32 tanesi heterozigot, bir tanesi homozigot mutasyon şeklindeydi. 24 tane M680I mutasyonun 20'si heterozigot, 4'ü homozigot; 21 tane V726A mutasyonun ise 20'si heterozigot, 1'i homozigot mutasyon şeklindeydi.

Sıklık açısından P369S mutasyonu 8 heterozigot vaka (%4.16) ve A408G mutasyonu 7 heterozigot vaka (%3.64) şeklinde sıralanmaktaydı. Bu mutasyonların yanında E148Q 4 vakada, A744S 4 vakada, G148V 3 olguda, A289V ve I591T mutasyonları 2 vakada, G167A, P479L, R202Q, C2080A, C2177T, THR267IIE, G304A, A761H, T267I, L695A, A151S, M694I mutas-

yonları ise 1'er vakada heterozigot mutasyon şeklinde tespit edildi. Ayrıca 1 olguda R761H homozigot mutasyon mevcuttu. Mutasyon dağılımları **Tablo 1**'de görülmektedir.

TARTIŞMA

FMF gen mutasyonu ekzon 10 ve 2 bölgesinde mutasyonlar ile seyretmektedir ve toplumlar arasında en sık görülen mutasyonların değiştiği belirtilmektedir (1). Türk popülasyonunda yapılmış olan multisenter ülke çapında 1090 vakalık araştırmada en sık mutasyonlar M694V (%51.4), M680I (%14.4) ve V726A (%8.6) olarak tespit edilmiştir (7). Ben-Chetrit E ve ark. nın (8) Dünya çapında yapılan analizinde Türkiye'de görülen en sık mutasyonları M694V, M680I, V726A ve E148Q olarak belirtilmiştir. Yine Orta Anadolu'da yapılan geniş çaplı araştırmada mutasyon sıklığı M694V, E148Q, M680I ve V726A şeklinde sıralanmıştır (2). Çalışmamızda en sık M694V, G148G, M680I ve V726A mutasyonları saptandı. Bu sonuçlar sıklık açısından Türkiye'de yapılmış olan diğer çalışmalar ile benzerdir. Fakat E148Q özelinde sıklık sıralaması açısından farklılık dikkat çekmektedir. Diğer analizlerde E148Q sıklığı daha yüksek çıkmış iken bizim analizimizde sadece %2.1 oranında tespit edilmiştir. Bunun yanında diğer analizlerde daha az görülen G148G mutasyonu çalışmamızda oldukça sık olarak tespit edilmiştir. Bu bölgeler arasında görülebilen mutasyon farklılıklarına örnek gösterilebilir.



Grafik 1. FMF gen mutasyonlarının toplam vakalar içerisinde yüzdesel dağılımı

Tablo 1. FMF Gen Analizinin Mutasyonlara göre Dağılımı

FMF Gen mutasyonu	Heterozigot	Homozigot
M694V	47	10
G148G	32	1
M680I	20	4
V726A	20	1
P369S	8	
A408G	7	
E148Q	4	
A744S	4	
G148V	3	
A289V	2	
I591T	2	
M694I	1	
G167A	1	
P479L	1	
R202Q	1	
C2080A	1	
C2177T	1	
THR267IIE	1	
G304A	1	
A761H	1	
T267I	1	
L695A	1	
A151S	1	
R761H		1

Kıbrıs'ın güney kısmında Deltas CC ve ark. (9) yapmış olduğu analizde V726A (%25), F479L (%20.6), M694V (%17.6) olacak şekilde sıklık sıralaması tespit etmişler ve F479L mutasyonunun diğer bölgelere göre daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Pagava K ve ark. (10) Gürcistan'da 202 seçilmemiş yeni doğan taramasında %15.3 MEFV gen mutasyonu saptamışlar ve en sık E148Q, M680I ve M694V mutasyonları ile karşılaşmışlardır. Mısır'da yapılan araştırmalarda en sık mutasyonlar E148Q, V726A, M680I, M694V ve M694I olarak belirtilmiştir (11,12). Ortadoğu'da diğer Arap toplumlarında en sık mutasyonların V726A, M680I, M694V, M694I ve E148Q olduğu bildirilmektedir (8). Greek toplum üzerindeki değerlendirmelerde ise en sık mutasyonlar M694V (%38.1), M680I (%19.7),

V726A (%12.2), E148Q (%10.9) ve E230K (%6.1) olarak saptanmıştır. Giaglis S ve ark. (13) bu analizlerinde Greek toplumunun FMF genetik değişikliklerinin Batı Akdeniz'den ziyade Doğu Akdeniz havzasına daha yakın olduğunu belirtmişlerdir.

Batı Akdeniz havzasını değerlendirdiğimizde İtalya'da yapılmış çalışmalarda vaka sayısının az olduğu ve FMF açısından endemik olmadığı belirtilmektedir (14). La Regina M ve ark. nın (14) yaptığı değerlendirmede İtalya'da önceleri daha çok, vaka serileri varken son dönemde yapılan taramalarda sanılandan daha fazla FMF gen mutasyonu olduğunu belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada en çok görülen mutasyonların sırasıyla M694V, E148Q, M680I ve M694I olarak saptamışlar ve Kuzey Afrikalılarda daha sık saptanan M694I mutasyonunun İtalya'da da nispeten fazla olduğunu belirtmişlerdir. Yine analizlerinde Güney İtalya'da yoğunluğun daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (14). Bonfrate L ve ark. (15) ise Güney İtalya bölgesinin FMF açısından yeni endemik bölge olarak değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir. Aldea A ve ark. (16) FMF mutasyonlarının Ortadoğu ve Doğu Akdeniz'de daha sık görüldüğünü belirtmekle birlikte, Batı Akdeniz'de de görülebildiğini ve dikkate alınması gerektiğini belirtmiştir. İspanya'da yaptıkları analizde Fransa ve İtalya'dakine benzer şekilde mutasyon spektrumunun çeşitli olduğunu belirtmiştir. Buna zıt olarak Chueta ırkı spektrumunun Kuzey Afrika'lı Yahudilerinkine daha yakın olduğunu saptamışlardır (16). Bu değerlendirmeler ışığında FMF'in Doğu Akdeniz bölgesi ve Ortadoğu'da özellikle endemik olduğu, Batı Akdeniz ve dünyanın diğer bölgelerinde de tespit edilmesine rağmen sıklığın daha az olduğu görülmektedir.

Japonya'da yapılan çalışmalarda, sanılanın aksine Doğu Asya bölgesi ve Japonya'da belirgin sayıda FMF vakasının saptandığı belirtilmiştir (17,18). Migita K ve ark. nın (17,18) 2 farklı prevalans değerlendirmesinde en sık saptanan mutasyonlar E148Q, M694I, L110P, P369S ve R408Q olarak belirtilmiştir ve Japon FMF hastaları klinik ve genetik olarak Akdeniz havzası hastalarından farklı olsalar da tanıda gecikmenin, çözülmesi gereken bir sorun olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda çıkan genetik mutasyon sıklık sonuçları Japonya'da çıkan sonuçlardan oldukça farklılık göstermektedir.

FMF genetik mutasyonları son yıllarda Akdeniz bölgesi dışında Orta Avrupa ve Amerika'da da bildirilmektedir. Bu bölgelerde görünümün daha çok yüzyıllar içerisinde Ortadoğu, Mezopotamya ve Kuzey Afrika'dan

Avrupa'ya ve Amerika'ya Türk, Arap, Ermeni, Kuzey Afrikalı ve Yahudilerin göç geçmişi ve genetik taşınım ile gerçekleştiği düşünülmektedir (8, 19-20). Yine İpek yolu aracılığıyla da Uzakdoğu, Hindistan ve Japonya'ya genetik geçişin olduğu belirtilmektedir (8,19).

A202G (R202Q) genetik varyasyon yaygın bir polimorfizm olarak değerlendirilmiştir. Fakat yapılan çalışmalarda A202G varyantı taşıyanlarda özellikle homozigot durumda FMF kliniği birlikteliğinin daha sık olduğu ve bu varyasyonu taşıyanların da kolşisin tedavisine yanıt verdiği belirtilmektedir (21). Arpacı A ve ark. (21) çalışmalarında en sık görülen genetik değişkenin R202Q (%19.55) olduğunu tespit etmişler ve R202Q'nun polimorfizmden ziyade mutasyon olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da aslında en sık tespit edilen genetik değişken % 58.85 ile R202Q polimorfizmidir ve bu hastaların FMF klinikleri ile başvurdukları tespit edilmiştir. R202Q polimorfizminin en sık birlikte olduğu mutasyon M694V olarak görülmektedir. R202Q genetik değişkeninin FMF kliniğindeki önemi ve M694V ve diğer mutasyonlarla birlikteliğinin önemi daha ayrıntılı çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak FMF özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan toplumlarda sık görülmekle birlikte globalleşen Dünyada bildirilen vaka sayısında artış görülmektedir. Toplumsal göç trafiğinin son yıllarda arttığı düşünüldüğünde önümüzdeki dekadlarda Dünyada daha yaygın görüleceği ve öneminin artacağı beklenebilir. Türkiye'de daha önce yapılmış olan genetik çalışmalarda bölgesel farklılıklar görülmekle birlikte çalışmamız sonuçları mutasyon sıklığı açısından büyük çalışmaların sonuçlarına benzer sonuçlar vermiştir. Ülkeler arasında da genetik mutasyon sıklık sıralamasında değişkenlikler görülmektedir ve bu toplumların genetik kökeni açısından da fikir vermektedir. FMF genetik mutasyonların üzerine toplumsal bazda yapılacak geniş çalışmalar kronik kalıcı hasar ile seyreden komplikasyonları olan bu hastalığın erken tanınip tedavisi için yol gösterici olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 20.09.2022 tarih ve 15 nolu oturumunda 2022/150 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır. Katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışma yapılırken uluslararası Helsinki deklarasyon prensiplerine bağlı kalınmıştır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Tokgün O, Türel S, Tokgün PE, Durak T, Karagenç N, Demiray A, et al. Comparative analysis of MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever by real-time polymerase chain reaction and next generation sequencing-single center experience. *Pamukkale Medical Journal* 2021;14:638-644.
2. Yildirim ME, Kurtulgan HK, Ozdemir O, Kilicgun H, Aydemir DS, Baser B, et al. Prevalence of MEFV gene mutations in a large cohort of patients with suspected familial Mediterranean fever in Central Anatolia. *Ann Saudi Med* 2019; 39:382-387.
3. Erden G, Bal C, Torun OG, Uğuz N, Yıldırımkaaya MM. Evaluating the Frequency of MEFV Gene in a Group of Patients with a Pre-diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2008;65:1-5.
4. Accetturo M, D'Uggetto AM, Portincasa P, Stella A. Improvement of MEFV gene variants classification to aid treatment decision making in familial Mediterranean fever. *Rheumatology* 2020;59:754-761.
5. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med* 2011; 13: 487-498.
6. Kucuksahin O, Yildizgoren MT, Ilgen U, Ates A, Kinikli G, Turgay M, et al. Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 2017;27:350-355.
7. 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* 2005;84:1-11.
8. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1447-1453.
9. Deltas CC, Mean R, Rossou E, Costi C, Koupepidou P, Hadjiyanni I, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) mutations occur frequently in the Greek-Cypriot population of Cyprus. *Genet Test* 2002;6:15-21.
10. Pagava K, Rauscher B, Korinteli IA, Shonvadze D, Kriegshauser G, Oberkanins Ch.. Familial Mediterranean fever in Georgia. *Georgian Med News* 2014;79-82.
11. Talaat HS, Sheba MF, Mohammed RH, Gomaa MA, Rifaei NE, Ibrahim MFM. Genotype Mutations in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever: Clinical Profile, and Response to Colchicine. *Mediterr J Rheumatol* 2020 15;31:206-213.
12. Mansour AR, El-Shayeb A, El Habachi N, Khodair MA, Elwazzan D, Abdeen N, et al. Molecular Patterns of MEFV Gene Mutations in Egyptian Patients with Familial Mediterranean Fever: A Retrospective Cohort Study. *Int J Inflamm* 2019; 2578760.
13. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doumas M, Tsironidou V, Rafail S, et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet* 2007;71:458-467.
14. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 2003;11:50-56.

15. Bonfrate L, Scaccianoce G, Palasciano G, Ben-Chetrit E, Portincasa P. A novel cluster of patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) in southern Italy. *Eur J Clin Invest* 2017;47:622-629.
16. Aldea A, Calafell F, Aróstegui JI, Lao O, Rius J, Plaza S, et al. The west side story: MEFV haplotype in Spanish FMF patients and controls, and evidence of high LD and a recombination "hot-spot" at the MEFV locus. *Hum Mutat* 2004;23:399.
17. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine* 2012;91:337-343.
18. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther* 2016;18:175.
19. Wekell P, Karlsson A, Fasth A, Berg S. Familjär medelhavsfeber - viktig sjukdom i en globaliserad värld - Särskilt vanlig hos personer från östra Medelhavsområdet [Familial Mediterranean fever – an important disease in a globalised world]. *Lakartidningen* 2016;113.
20. Dallos T, Gálová LL, Macejková E, Sedlačko J, Toplak N, Debeljak M, et al. Familiárna stredomorská horúčka - prvé skúsenosti na Slovensku [Familial Mediterranean fever - first experiences in Slovakia]. *Vnitr Lek* 2014;60:80-85.
21. Arpacı A, Doğan S, Erdoğan HF, El Ç, Cura SE. Presentation of a new mutation in FMF and evaluating the frequency of distribution of the MEFV gene mutation in our region with clinical findings. *Mol Biol Rep* 2021;48:2025-2033.