

# Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı Olan Hastalarda Ekzon 10 Lokasyonunda Mutasyon Pozitifliğinin Klinik ve Laboratuvar Yansıması

Tuğba OCAK<sup>1</sup>, Ahmet GÖRÜNEN<sup>2</sup>, Burcu YAĞIZ<sup>1</sup>, Belkıs Nihan COŞKUN<sup>1</sup>, Şebnem ÖZEMİRİ SAĞ<sup>3</sup>, Hüseyin Ediz DALKILIÇ<sup>1</sup>, Yavuz PEHLİVAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

<sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

## ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) 10 ekzondan oluşan Mediterranean Fever (MEFV) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu tekrarlayan ateş ve serözit ataklarıyla seyreden otoinflamatuar bir hastalıktır. Ekzon 10 lokasyonunda mutasyon pozitifliği tipik klinik fenotiple ve amiloidoz, böbrek yetmezliği gibi hastalık komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Çalışmamızda 10. ekzonda mutasyon varlığının klinik özellikler ve komplikasyonlar ile ilişkisini saptamayı amaçladık. Hastanemiz romatoloji kliniğinde Ocak 2015-Ağustos 2023 tarihleri arasında AAA tanısı ile takip edilen 354 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalar ekzon 10 lokasyonunda mutasyon bulunma durumuna göre iki gruba ayrıldı. Ekzon 10'da mutasyon pozitifliği olan grupta erkek cinsiyet oranı, karın ağrısı, amiloidoz görülme sıklığı, ataksız dönemdeki kreatinin, nötrofil ve c-reaktif protein değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,044, p=0,039, p<0.001, p=0,028, p=0,015, p=0,030). Ekzon 10 lokasyonunda mutasyon pozitifliği olan hastalarda klinik ve laboratuvar özellikler farklılık göstermekte olup, bu hastaların yakın takip edilmesi ile hastalıkla ilişkili komplikasyonlar azaltılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi. Ekzon 10. Erkek cinsiyet. Amiloidoz.

## Clinical and Laboratory Reflection of Mutation Positivity at the Exon 10 Position in Patients with Familial Mediterranean Fever

### ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autoinflammatory disease characterized by recurrent episodes of fever and serositis due to mutations in the 10-exon Mediterranean Fever (MEFV) gene. Mutation positivity at the exon 10 site is associated with the typical clinical phenotype and disease complications such as amyloidosis and renal failure. In our study, we aimed to determine the relationship between the presence of a mutation in the 10th exon and the clinical features and complications. The files of 354 patients who were followed up in the rheumatology clinic of our hospital between January 2015 and August 2023 with a diagnosis of FMF were analyzed retrospectively. The patients were divided into two groups depending on the presence of a mutation in exon 10. Male sex ratio, abdominal pain, frequency of amyloidosis, creatinine, neutrophil and c-reactive protein levels in the attack-free period were significantly higher in the group with positive mutation in exon 10 (p=0.044, p=0.039, p<0.001, p=0.028, p=0.015, p=0.030, respectively). Clinical and laboratory features differ in patients with a positive mutation in exon 10, and close monitoring of these patients can reduce disease-related complications.

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever. Exon 10. Male gender. Amyloidosis.

**Geliş Tarihi:** 27.Aralık.2023

**Kabul Tarihi:** 03.Nisan.2024

Dr. Tuğba OCAK  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı,  
Bursa, Türkiye.  
Tel: 0507 011 89 08  
E-posta: tugba@uludag.edu.tr

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Tuğba OCAK: 0000-0002-4560-1569  
Ahmet GÖRÜNEN: 0000-0002-7745-8226  
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986  
Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157  
Şebnem ÖZEMİRİ SAĞ: 0000-0002-3948-8889  
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670  
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan serozit ve ateş ataklarıyla seyreden en sık görülen otoinflamatuar hastalıktır<sup>1</sup>. Türkler, Araplar, Askenaz olmayan Yahudiler ve Ermeniler arasında daha yaygındır. Ülkemizdeki sıklığı yaklaşık 1/1000'dir<sup>2</sup>. Hastalıktan sorumlu Mediterranean Fever (MEFV) geni 16p13.3 bölgesinde lokalizedir. On ekzondan ve 781 aminoasitten oluşan MEFV geni pirin proteinini kodlar<sup>3</sup>. MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu pirin fonksiyonundaki bozulma kontrolsüz interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) yapımına neden olur<sup>4</sup>. IL-1 $\beta$ , AAA atağının başlamasına neden olan tetikleyici sitokin olarak bilinmektedir. Bu mekanizmalar sonucu olarak klinik tablo yüksek ateş ve inflamasyon atakları

ile seyredir<sup>5-7</sup>. İlk ataklar genellikle 20 yaşından önce görülmekle birlikte, nadir de olsa 50 yaşından sonra ilk atağın olduğu hastalar bildirilmiştir. Bu ataklar genellikle 12-72 saat sürer ve ataklar sırasında ateş, artrit, peritonit, plörit ve erizipel benzeri eritem görülebilir<sup>7</sup>. Atakların sıklığı hastadan hastaya değişmektedir. Ataklar sırasında akut faz testlerinde artış ve lökositöz görülebilir. Hastalar ataklar arasında asemptomatiktir. Ataksız dönemde akut faz testleri ve lökosit değerleri normal sınırlara gelmektedir<sup>8</sup>. Ancak bazı hastalarda ataksız dönemde de lökosit değerleri ve akut faz testleri yüksek seyretmekte olup bu durum subklinik inflamasyon olarak tanımlanmaktadır.

Tanımlanan 370 civarında MEFV geni varyantı mevcuttur<sup>3</sup>. Gen diziliminin kullanılmasıyla birlikte varyantların sayısı artmaktadır. Bu varyantlar içinde rutin genetik incelemede bakılması gereken varyantlar M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, E167D, T267I, I692del, K695R, E148Q, P369S, F479L ve I591T'dir<sup>9</sup>. Patojenik varyantların çoğu 10. ekzonda lokalize olmaktadır. AAA'nin endemik olduğu bölgelerde en sık görülen MEFV varyantı ekzon 10 lokasyonunda yer alan M694V'dir. Ekzon 10 lokasyonundaki diğer sık varyantlar M680I, V726A ve M694I'dir. Bu varyantlar tipik klinik fenotip, amiloidoz ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar ve şiddetli hastalık ile ilişkilidir<sup>10,11</sup>. Çalışmamızda 10. ekzonda mutasyon varlığı ile hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2015-Ağustos 2023 tarihleri arasında poliklinik kaydı olup Tel-Hashomer kriterlerine<sup>12</sup> göre AAA tanısı ile takip edilen hastalar hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. On sekiz yaşın altında, dosyasında klinik ve laboratuvar verileri eksik olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya 354 hasta alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı ve komorbiditeler (hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, hipotiroidizm, hipertiroidizm, kronik obstrüktif akciğer hastalığı) gibi demografik özellikleri incelendi. Hastaların komorbiditelerinin ölçümü için Charlson komorbidite indeksi kullanıldı<sup>13</sup>. Hastaların yaşı, apendektomi öyküsü, amiloidoz durumu, ataklar sırasında klinik semptomları (ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji, myalji, erizipel benzeri eritem), hepatomegali ve splenomegali varlığı değerlendirildi.

AAA gen mutasyonları, ataksız dönemdeki sedimentasyon c- reaktif protein (CRP), kreatinin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), sonuçları kaydedildi. Ataksız dönem, atak bitiminden en az 2 hafta sonrası olarak tanımlandı.

## Biyoistatistiksel Analiz

Hastalar ekzon 10 lokasyonunda mutasyon bulunma durumuna göre iki gruba ayrıldı. İstatistiksel analiz, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software versiyon 26.0 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Nicel verilerden normal dağılım gösterenler ortalama  $\pm$  standart sapma ile, normal dağılım göstermeyenler ortanca (minimum-maximum) olarak sunuldu. Grupların karşılaştırılmasında nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi, bağımsız örneklem t testi ve nitel değişkenler için ki-kare testi kullanıldı.

## Bulgular

Hastaların %61'i (n=216) kadındı. Medyan tanı yaşı 24,5 (1,8-61,7) yılı. Hastaların 226'sında (%70,4) ekzon 10 lokasyonunda mutasyon pozitifliği mevcuttu. Hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin ekzon 10 lokasyonunda mutasyon pozitifliği ile ilişkisi Tablo I'de gösterilmiştir. Her iki grupta tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,188). Ekzon 10 lokasyonunda mutasyon pozitifliği olan grupta erkek hasta sayısı 97 olup istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti (p=0,044). Tüm hastaların %29,7'sinde (n=105) komorbidite mevcut olup gruplar ile komorbidite skoru arasında anlamlı fark yoktu (p=0,272). Hastaların 9'unda ankiroz spondilit, 1 hastada Henoch-schönlein-purpurası, 1 hastada poliarteritis nodosa mevcuttu. En sık görülen semptom karın ağrısıydı. Karın ağrısı hastaların % 94'ünde (n=333) olup, 10. ekzonda mutasyonu olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,039). Tüm hastaların %84'ünde (n=298) ateş, %49'unda (n=175) artralji/artrit, %11'inde (n=39) göğüs ağrısı, %10'unda (n=36) myalji, %9'unda (n=32) erizipel benzeri eritem mevcut olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,255, p=0,205, p=0,697, p=0,275, p=0,581). Hastaların %7,9'unda (n=28) hepatomegali, %7,3'ünde (n=26) splenomegali olup, her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0,645, p=0,307). Hastaların 4'ünde uzamış febril myalji saptandı. Toplam 34 hastada amiloidoz olup, ekzon 10 lokasyonunda mutasyonu olan grupta amiloidoz sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). Ekzon 10 lokasyonunda mutasyonu olan hastalarda kreatinin, nötrofil ve CRP değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,028, p=0,015, p=0,030). Hastalarda tespit edilen mutasyonlar Tablo II'de gösterilmiştir. Hastaların %11,6'sında (n=41) mutasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda en sık görülen mutasyon M694V homozigot mutasyonu olup hastaların %25,7'sinde saptanmıştır (n=91). Hastaların %17,2'sinde (n=61) M694V heterozigot mutasyonu pozitifliği, %3,4'ünde (n=12) M680I homozigot mutasyonu pozitifliği mevcuttu.

## Ailevi Akdeniz Ateşi ve Ekzon 10 Mutasyonu

**Tablo I.** Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ve Ekzon 10 lokasyonunda mutasyon pozitifliği ile ilişkisi.

	Ekzon 10 lokasyonunda mutasyon pozitifliği (n=226)	Ekzon 10 lokasyonunda mutasyon negatifliği (n=128)	p
Tanı yaşı	22,63 (1,8-61)	26,65 (2,7-61,7)	0,188 <sup>m</sup>
Cinsiyet (E/K)	97 / 129	41 / 87	<b>0,044<sup>x2</sup></b>
Komorbidite skoru	0 (0-2)	0 (0-2)	0,272 <sup>m</sup>
Amiloidoz n (%)	31 (13)	3 (2,3)	<b>&lt;0,001<sup>x2</sup></b>
Karın ağrısı n (%)	217 (96)	116 (90)	<b>0,039<sup>x2</sup></b>
Ateş n (%)	194 (44,2)	104 (81,2)	0,255 <sup>x2</sup>
Göğüs ağrısı n (%)	26 (11,5)	13 (10,2)	0,697 <sup>x2</sup>
Artralji/Artrit n (%)	106 (46,9)	69 (53,9)	0,205 <sup>x2</sup>
Miyalji n (%)	20 (8,8)	16 (12,5)	0,275 <sup>x2</sup>
Uzamis febril miyalji n (%)	2 (0,8)	2 (1,5)	0,458 <sup>f</sup>
Erizipel benzeri eritem n (%)	19 (8,4)	13 (10,1)	0,581 <sup>x2</sup>
Hepatomegali n (%)	19 (8,4)	9 (7)	0,645 <sup>x2</sup>
Splenomegali n (%)	19 (8,4)	7 (5,4)	0,307 <sup>x2</sup>
Apendektomi öyküsü n (%)	69 (30,5)	32 (25)	0,268 <sup>x2</sup>
Kreatinin n (%)	0,74 (0,38-1,80)	0,70 (0,40-1,41)	<b>0,028<sup>m</sup></b>
Lökosit (10 <sup>3</sup> /mL)	7,40 (4,11-16,90)	6,97 (4,41-17,6)	0,058 <sup>m</sup>
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /mL)	4,18 (1,67-14,8)	3,78 (1,84-12,56)	<b>0,015<sup>m</sup></b>
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /mL)	2,24 (0,90-5,08)	2,32 (1,05-5,22)	0,206 <sup>m</sup>
Hb (g/dL)	13,50 ± 1,59	13,50 ± 1,63	0,549 <sup>f</sup>
Hematokrit (%)	40,65 (29,3-50)	40,4 (31-53,4)	0,535 <sup>m</sup>
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mL)	240 (120-812)	236 (147-560)	0,911 <sup>m</sup>
Sedimentasyon (mm/h)	10 (2-81)	7 (2-42)	0,142 <sup>m</sup>
CRP (mg/L)	3 (1-40,9)	3 (1-14,5)	<b>0,030<sup>m</sup></b>

E: Erkek, K: Kadın, CRP: C reaktif protein, Hb: Hemoglobin, x2: ki kare testi, m: mann whitney u testi, t: bağımsız örneklem t testi, f: fisher's exact test.

**Tablo II.** Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında tespit edilen mutasyonlar.

Mutasyonlar	n (%)
M694V homozigot	91 (25,7)
M694V heterozigot	61 (17,2)
M680I homozigot	12 (3,4)
M680I heterozigot	7 (2)
V726A homozigot	1 (0,3)
V726A heterozigot	7 (2)
E148Q homozigot	23 (6,4)
E148Q heterozigot	20 (5,6)
R202Q homozigot	15 (4,2)
R202Q heterozigot	11 (3,1)
P369S homozigot	3 (0,8)
P369S heterozigot	7 (2)
M694V / M680I	13 (3,7)
M694V / V726A	8 (2,3)
M680I / V726A	6 (1,7)
M680I / E148Q	1 (0,3)
M694V / R202Q	9 (2,5)
M694V / E148Q	3 (0,8)
M694V / R761H	1 (0,3)
E148Q / P369S	4 (1,2)
R202Q / J339F	4 (1,2)
R761H	6 (1,7)
Mutasyon negatif	41 (11,6)

## Tartışma ve Sonuç

AAA'nin klinik belirtileri kişiler arasında farklılık göstermektedir. Bu durumun MEFV genindeki mutasyon paternindeki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>14,15</sup>. MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda bulunur ve 10 ekzona sahiptir. Hastalığa neden olan mutasyonların çoğu 10. ekzonda bulunur<sup>16</sup>. Çalışmamızda AAA ile takipli olan hastalarımızın klinik ve laboratuvar özelliklerinin ekzon 10 lokasyonunda mutasyon bulunma durumuyla olan ilişkisi araştırıldı. Ekzon 10'da mutasyon pozitifliği olan grupta erkek cinsiyet, karın ağrısı ve amiloidoz görülme sıklığı, ataksız dönemdeki kreatinin, nötrofil ve CRP değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Literatürde Bilge ve ark.<sup>17</sup> yaptığı çalışmada AAA hastalarında cinsiyete göre klinik ve genetik özelliklerin değerlendirildiği görülmüştür. Bu çalışmada cinsiyet ile MEFV mutasyon analizi arasında anlamlı fark saptanmamıştır<sup>16</sup>. Bizim çalışmamızda ekzon 10'da mutasyonu olan hastalarda erkek cinsiyet oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürde ekzon 10 mutasyon pozitifliği olan grupta hastalarda daha sık atak, kronik inflamasyon, eklem hasarı ve amiloidoz gibi komplikasyonların arttığı gösterilmiştir<sup>18-20</sup>. Ekzon 10 mutasyonu olan grupta erkek cinsiyet oranının daha fazla olması nedeniyle, erkek cinsiyetin inflamasyon ve komplikasyonlar yönünden yakın takip edilmesi gerekebilir.

Ayaz ve ark.<sup>21</sup> yaptığı bir çalışmada ekzon 10 lokasyonundaki M694V homozigot mutasyonunun erken tanı yaşı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da Ayaz ve ark.<sup>21</sup> yaptığı çalışmaya benzer şekilde ekzon 10 mutasyon pozitifliği olan grupta hastalık tanı yaşı daha erkendir. Ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda Tunca ve ark.<sup>18</sup> yaptığı çalışmaya benzer şekilde en sık semptom karın ağrısı ve ateş olarak saptanmıştır. AAA'de ateş görülme sıklığı %82,9-%93 olarak bildirilmiştir<sup>7,18,22,23</sup>. Ateşsiz AAA atakları olan vakalar da bildirilmiştir<sup>24,25</sup>. Ateşin ana nedeni IL-1 $\beta$  olmakla birlikte ateşi olmayan AAA hastalarında mikrozomal prostaglandin E sentaz-1 eksikliği gibi eşlik eden durumlara dikkat edilmesi gerekmekte olup, bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>26,27</sup>. Ekzon 10 lokasyonunda mutasyon bulunma durumuna göre hastaların klinik özelliklerinin değerlendirildiği çocuk hastalarla yapılan bir çalışmada ekzon 10'da mutasyonu olan grupta ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve artralji görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır<sup>28</sup>. Bizim çalışmamızda klinik özelliklerden karın ağrısı görülme sıklığı ekzon 10'da mutasyonu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak çocuk hastalarla yapılan çalışmadan farklı olarak diğer klinik semptom görülme oranlarında anlamlı fark yoktu. Bu farklılığın nedeni çalışmamızda hasta yaş grubunun erişkin dönemde olmasından kaynaklanabilir.

Amiloidoz AAA'de en ciddi komplikasyondur. AAA'de subklinik inflamasyon, erkek cinsiyet, ekzon 10 lokasyonunda mutasyon varlığı, erken tanı yaşı ve aile bireylerinde amiloidoz varlığı bilinen risk faktörleridir<sup>18,29-32</sup>. Yapılan birçok çalışmada ekzon 10 lokasyonunda bulunan mutasyonlardan M694V mutasyonuna sahip bireylerde amiloidoz sıklığında belirgin artış saptanmıştır<sup>33,34</sup>. Çalışmamızda görülen en sık mutasyon M694V olup, ekzon 10'da mutasyonu olan grupta amiloidoz oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmamızda ayrıca 10. ekzonda mutasyonu olan grupta kreatinin değeri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durumun nedeni amiloidozu olan hastalarda böbrek tutulumu görülmesi olabilir. Ekzon 10 lokasyonunda mutasyonu olan hastalar amiloidoz riski yönünden yakın takip edilmelidir.

AAA hastalarında ataklar 1-3 gün sürer. Atak sırasında artan lökosit, nötrofil ve akut faz testleri ataksız dönemde normale döner. Ancak bazı hastalarda lökosit, nötrofil ve akut faz testleri ataksız dönemde de yüksek seyreder ve bu durum subklinik inflamasyon olarak kabul edilir<sup>35</sup>. Devam eden inflamasyonun tedavi edilmemesi durumunda ciddi morbiditeler, renal yetmezlik ve ölümlerle sonuçlanabilen amiloidoz gelişebilir<sup>36</sup>. Bizim çalışmamızda ataksız dönemdeki inflamasyon belirteçlerinden nötrofil ve CRP değerleri ekzon 10 mutasyonu olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Özellikle ekzon 10 mutasyonu olan hastaların ataksız dönemde de devam eden inflamasyon açısından takip edilmesiyle komplikasyonlar azaltılabilir.

Çalışmamızın retrospektif olması, klinik semptomların hastane elektronik sistemi üzerinde yazılan verilere göre değerlendirilmesi ve tek merkez hastalarını içermesi başlıca kısıtlayıcı yönleridir.

AAA tanısı olan hastalarda klinik ve laboratuvar özellikler, mutasyonun bulunduğu ekzon bölgesine göre farklılık gösterebilmektedir. Ekzon 10 lokasyonunda mutasyon pozitifliği olan hastaların nötrofil ve CRP gibi inflamasyon belirteçleri ile karın ağrısı ve amiloidoz yönünden yakın takip edilmesi önem taşımaktadır.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 21/11/2023  
Karar No: 2023-24/13

#### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: T.O., B.N.C., Ş.Ö.S., E.D., Y.P.; Veri toplama ve işleme: T.O., A.G.; Analiz ve verilerin yorumlanması: T.O., Y.P.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: T.O., B.Y., Y.P.

#### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

#### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## 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. doi: 10.1016/0002-9343(67)90167-2
2. Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447-53. doi: 10.1002/art.24458
3. The 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. doi: 10.1016/S0092-8674(00) 80539-5
4. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:105-12. doi: 10.1038/nrrheum.2010.181
5. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31. doi: 10.1038/ng0997-25
6. Gangemi S, Manti S, Procopio V, et al. Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: a systematic review. *Clin Genet* 2018;94:81-94. doi: 10.1111/cge.13223
7. Ayaz NA, Tanatar A, Karadag SG, et al. Comorbidities and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2021;41:113-20. doi: 10.1007/s00296-020-04592-7
8. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998;351:659-64. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09408-7
9. Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Semin Immunopathol* 2015;37:363-9. doi: 10.1007/s00281-015-0484-6
10. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean Fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep* 2010; 37:93-8. doi: 10.1007/s11033-009-9543-1
11. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol* 2019;121:18-22.
12. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85. doi: 10.1002/art.1780401023
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
14. Migita K, Agematsu K, Yazaki M, et al. Familial Mediterranean fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients. *Medicine* 2014;93:158-64. doi: 10.1097/MD.0000000000000029
15. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998;77:268-97. doi: 10.1097/00005792-199807000-00005
16. Sari I, Birlık M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. *Eur J Rheumatol* 2014;1:21-33. doi: 10.5152/eurjrheum.2014.006
17. Yasar Bilge NS, Bodakcı E, Bilge U, Kasifoğlu T. Gender is not a Prognostic Factor for Familial Mediterranean Fever. *Ankara Med J* 2019;4:716-21. doi: 10.17098/amj.651961
18. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1-11. doi: 10.1097/01.md.0000152370.84628.0c
19. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial

## Ailevi Akdeniz Ateşi ve Ekzon 10 Mutasyonu

- Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998;6: 95-7. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200170
20. Kunt SS, Aydın F, Cakar N, Ozdel S, et al. The effect of genotype on musculoskeletal complaints in patients with familial Mediterranean fever. *Postgrad Med* 2020;132:220-4. doi: 10.1080/00325481.2019.1708147
  21. Özdel S, Özçakar ZB, Kunt SS, Elhan AH, Yalçinkaya F. Late-onset disease is associated with a mild phenotype in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2016;35:1837-40. doi: 10.1007/s10067-016-3196-y
  22. Barut K, Sahin S, Adrovic A, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int* 2018;38:67-74. doi: 10.1007/s00296-017-3796-0
  23. Öztürk K, Çakan M. The analysis of genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever. *Pediatr Int* 2022;64:e15017. doi: 10.1111/ped.15017
  24. Öztürk K, Çakan M. Protracted febrile myalgia syndrome as the first manifestation of familial Mediterranean fever in children: case-based review. *Rheumatol Int* 2021; 41:213-8. doi: 10.1007/s00296-020-04696-0
  25. Hotta Y, Kawasaki T, Kotani T, et al. Familial Mediterranean fever without fever. *Intern Med* 2020; 59:1267-70. doi: 10.2169/internalmedicine.3175-19
  26. Blomqvist A, Engblom D. Neural mechanisms of inflammation-induced fever. *Neuroscientist* 2018;24:381-99. doi: 10.1177/1073858418760481
  27. Engström L, Ruud J, Eskilsson A, et al. Lipopolysaccharide-induced fever depends on prostaglandin E2 production specifically in brain endothelial cells. *Endocrinology* 2012;153:4849-61. doi: 10.1210/en.2012-1375
  28. Öztürk K, Coşkun T, Bağlan, et al. Real-Life Data From the Largest Pediatric Familial Mediterranean Fever Cohort. *Front Pediatr* 2022;9:805919. doi: 10.3389/fped.2021.805919
  29. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV et al. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2015;35:1257-61. doi:10.1007/s00296-014-3205-x
  30. Yasar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, et al. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis* 2018;21:880-4. doi: 10.1111/1756-185X.13259
  31. Sonmez HE, Esmeray P, Batu ED, et al. Is age associated with disease severity and compliance to treatment in children with familial Mediterranean fever? *Rheumatol Int* 2019;39:83-7. doi: 10.1007/s00296-018-4123-0
  32. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:741-5. doi: 10.1093/rheumatology/ket400
  33. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000;67:1136-43. doi: 10.1016/S0002-9297(07)62944-9
  34. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003;48:1149-55. doi: 10.1002/art.10944
  35. Parmaksız G, Noyan ZA. Can RDW be used as a screening test for subclinical inflammation in children with FMF? Is RDW related to MEFV gene mutations? *Clin Rheumatol* 2023;42:197-202. doi:10.1007/s10067-022-06358-x
  36. Van der Hilst JCH, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005;5:87-98 doi: 10.1007/s10238-005-0071-6

