



## Özgün Araştırma / Original Article

## Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarının *MEFV* Gen Mutasyon Tiplerinin Sıklığı ve Hastalarda Gen Mutasyonu ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi

Savaş Barış <sup>1</sup>, Cüneyd Yavaş <sup>2</sup>, Çiğdem Atan Uzun <sup>3</sup>, Ümmüşen Kaya Akca <sup>4</sup>, Mustafa Doğan <sup>5</sup>, Recep Eröz <sup>6</sup>

1 Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi, Aydın, Türkiye

2 Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

3 Aydın Devlet Hastanesi Romatoloji Kliniği, Aydın, Türkiye

4 Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Romatoloji Polikliniği, Aydın, Türkiye

5 Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi, İstanbul, Türkiye

6 Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aksaray, Türkiye

Geliş: 27.07.2023; Revizyon: 02.11.2023; Kabul Tarihi: 13.11.2023

### Öz

**Amaç:** Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, artrit veya erizipel benzeri cilt semptomları ile karakterize otozomal resesif olarak kalıtılan otoinflamatuar bir hastalıktır. Kliniğimize yukarıda bahsedilen bulgular ile başvuran 1138 hastanın 458'inde mutasyon saptanmıştır. Saptanan mutasyonların 349 tanesi heterozigot, 72 tanesi birleşik heterozigot ve 37 tanesi homozigot idi. Çalışmamızda en sık görülen mutant aleller E148Q 132 (%27,05) ve M694V 129 (%26,43) alel olarak tespit edilmiştir. Hastalardan 15 tanesinde M694V, 10 tanesinde V726A, 6'sında E148Q ve 6'sında M680I (G/A-C), olmak üzere toplam 37 hastada homozigot mutasyon saptanırken, 72 hastada bileşik heterozigosite tespit edildi. Bu bölgede yapılan çalışmada E148Q mutasyonu yüksek görülmüş olsada yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi Türk toplumunda en sık görülen iki mutasyon tipi olan M694V ve E148Q bizim çalışmamızda da yüksek oranda görülen iki mutasyon tipi olmuştur. Klinik semptomların ortaya çıktığı yaş ve hastalığın şiddeti mutasyon türüne bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu çalışmada son yıllardaki mutasyon dağılımını hesaplayarak bölgemizdeki mutasyon dağılımını tahmin ettik.

**Yöntemler:** Araştırmaya AAA tanısı konmuş 1138 katılımcı dâhil edildi. Hastaların cinsiyet oranları, 510'u (%44,81) erkek, 628'i (%55,187) kadın olarak tespit edildi. İlk atak ve tanı yaşları, hastalardan klinik hikâyeleri alınarak kaydedildi. Atak sırasında elde edilen bulgular sorgulandı. Periferik kandan elde edilen DNA'nın kalitesi test edildi. Mutasyon analizi için Texas, FAM, JOE/HEX, RED işaretli probalar kullanıldı. Islak laboratuvar testleri iş protokollerine uygun olarak gerçekleştirildi. Örnekleri incelemek ve değerlendirmek için Bio-Rad CFX96 cihazı kullanıldı. Klinik şikâyetler, mutasyon grupları ve mutasyon tipi (homozigot/heterozigot/bileşik heterozigot) arasındaki ilişki araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışılan 1138 bireyin 458'inde (%40,24) mutasyon bulundu. Heterozigot mutasyon sayısı 349 tane, bileşik heterozigot mutasyon sayısı 72 tane ve homozigot mutasyon sayısı 37 tanedir. Homozigot mutasyonlardan 15 tanesi M694V, 10 tanesi V726A, 6 tanesi E148Q ve 6 tanesi M680I(G/A-C) olarak hastalarda bulunurken, 72 birey bileşik heterozigotluk göstermiştir. Bileşik heterozigozitede en yaygın mutasyon tipleri M694V, V726A ve E148Q mutasyonları olduğu ortaya kondu. M694V, analiz edilen 18 mutasyon arasında en yüksek alel frekansına (%30,2) sahipti. Semptomların başlangıcı 4.8±2.3 yaşında ve tanı yaşı 5.2±61.8 olarak saptandı.

**Sonuç:** Mutasyon saptanan bireylerde, artrit, büyüme geriliği ve AAA atağı sırasında göğüs rahatsızlığı görüldüğünden bu gendeki patojenik varyasyonun klinik ile ilişkili olduğu düşünüldü. Yapılan analiz sonucunda fenotip-genotip korelasyonuna göre başlangıç yaşı mutasyon tipiyle ilişkilendirilemedi. Bu amaca ulaşmak için daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Ailevi Akdeniz ateşi, Çocukluk çağı, Gen mutasyonu, Klinik korelasyon

DOI: 10.5798/dicletip.1412077

Correspondence / Yazışma Adresi: Cüneyd Yavaş, Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Türkiye e-mail: cuneydyavas@gmail.com

## The Frequency of *MEFV* Gene Mutation Types in Familial Mediterranean Fever Patients and Evaluation of the Relationship Between Gene Mutation and Clinical Findings in Patients

### Abstract

**Objective:** Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessively inherited autoinflammatory disease characterized by recurrent fever, peritonitis, pleuritis, arthritis or erysipelas-like skin symptoms. Mutation was detected in 458 of 1138 patients who applied to our clinic with the above-mentioned findings. Of the mutations detected, 349 were heterozygous, 72 were compound heterozygous, and 37 were homozygous. In our study, the most common mutant alleles were identified as E148Q 132 (27.05%) and M694V 129 (26.43%) alleles. Homozygous mutation was detected in a total of 37 patients, including M694V in 15, V726A in 10, E148Q in 6 and M680I(G/A-C) in 6, while compound heterozygosity was detected in 72 patients. Although the E148Q mutation was found to be high in the study conducted in this region, as in other studies, M694V and E148Q, the two most common mutation types in the Turkish population, were also the two mutation types seen at a high rate in our study. The age at onset of clinical symptoms and the severity of the disease may differ depending on the type of mutation. In this study, we examined the association between *MEFV* gene alterations and clinical outcomes. Genotype/phenotype correlation of the disease was investigated.

**Methods:** The study included 1138 participants diagnosed with FMF. The sex ratio of the patients was 510 (44.81%) males and 628 (55.187%) females. The ages of the first attack and diagnosis were recorded by taking clinical histories from the patients. The findings obtained during the attack were questioned. The quality of DNA obtained from peripheral blood was tested. Texas, FAM, JOE/HEX, RED labeled probes were used for mutation analysis. Wet laboratory tests were performed in accordance with work protocols. Bio-Rad CFX96 device was used to analyze and evaluate the samples. The relationship between clinical complaints, mutation groups and mutation type (homozygous/heterozygous/compound heterozygous) were investigated.

**Results:** Mutations were found in 458 (40.24%) of the 1138 individuals studied. There were 349 heterozygous mutations, 72 compound heterozygous mutations and 37 homozygous mutations. Among the homozygous mutations, 15 were M694V, 10 were V726A, 6 were E148Q and 6 were M680I(G/A-C), while 72 individuals showed compound heterozygosity. The most common mutation types in compound heterozygosity were M694V, V726A and E148Q mutations. M694V had the highest allele frequency (30.2%) among the 18 mutations analyzed. The age at onset of symptoms was 4.8±2.3 years and the age at diagnosis was 5.2±61.8 years.

**Conclusion:** The mutant type was associated with arthritis, growth retardation and chest discomfort during an FMF attack. According to the phenotype-genotype correlation, age at onset could not be associated with the mutation type. We also think that our study will contribute to the literature by establishing changes in mutation rates when populations change due to increased migration and instability, especially in neighboring countries. We think that larger clinical studies are needed to achieve this goal.

**Keywords:** Familial Mediterranean fever, Childhood, Gene mutation, Clinical correlation.

### GİRİŞ

İsmi daha sık Akdeniz bölgesi ülkelerinde görülmesi nedeniyle alan Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) dünya üzerinde en çok Türkler, Araplar, Ermeniler ve Yahudiler'de görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır<sup>1</sup>. Resesif kalıtımda olmasına rağmen az sayıda da olsa otozomal dominant geçişli vakalar literatürde bildirilmiştir. Klinik özellikler tekrarlayan aseptik peritonit, plörezi, sinovit, erizipel benzeri döküntü ve kendini sınırlayan ateştir<sup>2</sup>. Bacaklarda, özellikle dizlerin altında kızarıklık, nadiren kas ağrısı, kadınlarda cinsel organların iltihaplanması, erkeklerde testislerin şişmesi ve hassaslaşması, vaskülit (kan damarlarının iltihaplanması) daha nadir görülen bir klinik tablodur<sup>3</sup>. Amiloidoz, amiloid A adı verilen bir proteinin böbreklerde birikmesine neden olan durumun en tehlikeli sonucudur. Bu birikim, idrarda aşırı protein kaybı ve nihayetinde

böbrek yetmezliği ile karakterize nefrotik sendromla sonuçlanabilir<sup>3</sup>. Hastalığın mortalite ve morbiditesinden gelişen amiloidoz sorumlu iken AAA tipi amiloidoz görülmektedir<sup>3</sup>. Kolşisin tedavisi, amiloidozun başlamasını ve gelişmesini engeller. Hastalık gelişiminden sorumlu *Marenostrin-Encoding Fever (MEFV)* geni 16. kromozomun kısa kolunda yer alır ve 10 ekzondan oluşur. *MEFV* geni tarafından kodlanan 781 amino asitli protein pyrin veya marenostrin olarak adlandırılır<sup>4</sup>. Kemik iliğinin nötrofillerinde ve miyeloid öncü hücrelerinde ifade edilen pyrin proteini, granülosit kaynaklı inflamasyonun düzenleyicisi olarak görev yapar<sup>5</sup>. *MEFV* genindeki mutasyonlara bağlı kusurlu pyrin oluşumu, lökositlerin serozal bölgeye göçünün artmasına, uygunsuz ve uzamış inflamasyona neden olur. Pyrin proteini esas olarak nötrofillerde ve monositlerde sentezlenir ve kaspaz-1 ve interlökin 1β aracılığıyla apoptozda yer alan proteinlerin

ekspresyonunu ve antiinflamatuvar aktivitesini düzenler<sup>6</sup>.

*MEFV* gen mutasyonları pyrin ekspresyonunu sınırlamaktadır. İnterlökin-1'i aktive eden kaspaz-1 üzerindeki etkinin azalması sonucunda proteinin enflamasyondaki kontrol işlevinin bozulmasıyla oluşan enflamasyon durdurulamaz ve ateşle birlikte belirli bölgelere sınırlı enflamasyon atakları şeklinde bir klinik tablo ortaya çıkar<sup>7,8</sup>. Hastalığa neden olan mutasyonlar tipik olarak genin 2. ve 10. ekzonlarında yer almaktadır<sup>9</sup>. *MEFV* genindeki 160'tan fazla mutasyon hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ancak M694V, V726A, M680I, M694I ve E148Q mutasyonları AAA mutasyonlarının %74'ünü oluşturmaktadır<sup>2</sup>. Türkiye'de görülme sıklığı 1000'de 1, taşıyıcılık oranı 5'te 1 olduğu tahmin edilmektedir. AAA'nın spesifik bir klinik prezantasyonu ve laboratuvar bulguları yoktur. Tanı için Tel-Hashomer kriterleri kullanılır<sup>4</sup>. Herhangi bir araştırmada destekleyici veri elde edilmemesine rağmen, M694V mutasyonunun daha şiddetli hastalık ve amiloidoz ile ilişkili olduğu, V726A mutasyonunun ise daha hafif bir hastalık seyri ve amiloidozun olmaması ile ilişkili olduğu keşfedilmiştir<sup>2</sup>. M694V mutasyonu *MEFV* geninin 2080 nükleotidinde bir A>G değişikliği sonucu, proteinde metiyonin-valin amino asit değişikliğine neden olur ve Türk popülasyonunun yaklaşık %43,5'inde görülmektedir<sup>2,4</sup>. Literatürde sık olarak görülen dört *MEFV* mutasyonunun, Fenotip I (M694V %38, M680I %8, V726A %4, E148Q %4) ve Fenotip II (M694V %51,5, M680I %9, V726A %2,9, E148Q %3,5) olduğu bildirilmiştir<sup>10</sup>.

Bu çalışmada, AAA tanısı almış 1138 olgunun *MEFV* genindeki olası mutasyonlarının tespit edilmesi ve tespit edilen mutasyonların Ege bölgesindeki Türk AAA olguları arasındaki dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

## YÖNTEMLER

AAA, çoğunlukla Akdeniz doğumlu kişileri etkileyen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığa *MEFV* genindeki çeşitli mutasyonlar neden olmaktadır. Bu gendeki E84K, L110P, E148Q, E148V, E167D, E230K/Q, T267I, P283L mutasyonları ekzon 1'de, G304R mutasyonu ekzon 2'de, P369S ekzon 3'te, F479L ekzon 5'te ve M680I(G/C-A), M694I, M694V, K695R, V726A, A744S ve R761H mutasyonları ekzon 10'da konumlanmaktadır. AAA tanısı ile refere edilen, 4 yıllık hasta profili ile retrospektif bir çalışma hedeflenmiştir. Çalışmaya toplamda 1138 hasta dahil edilmiştir. Olguların alınan periferik kan örnekleri, *MEFV* geninde tanımlanan 22 mutasyon açısından Real-Time PCR yöntemi ile çalışılmıştır.

Hastalık şüphesi olan kişilerden steril şartlarda, 2 cc periferik venöz kan örneği alındı. Periferik kanlardan DNA SNPure® Blood DNA ve MN NucleoSpin®Blood kiti ile izole edildikten sonra firma protokollerine uygun olarak mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu kit ile 200 µl kan örneği kolonlu tüplerde oda ısısında barındırılan yıkama tamponu 1 (buffer AW1), proteinaz K, ve yıkama tamponu 2 (buffer AW2) ile muamele edilerek son basamakta steril su ile dilüe edildi. Daha sonra konsantrasyon ölçümü yapıldı. Mutasyonların tespiti ticari olarak kullanılan SNP Biotechnology kiti kullanılarak, firmanın protokollerine uygun olarak yapılmıştır. Kit, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok ülkede görülen *MEFV* mutasyonlarının %99,2-99,5'ini tespit etmektedir. Kit, SNP analizinde kullanılan 5'nükleaz PCR için özel olarak geliştirilmiş sekansa özgü oligonükleotidler ve kullanıma hazır reaktiflerden oluşmaktadır. Texas, FAM, JOE/HEX Mutasyon analizi için RED etiketli prob kullanılmaktadır. Dâhili kontrol incelemesi için CY5 etiketli bir prob kullanılmıştır. Örnekler Bio-Rad CFX96 cihazında çalışılarak değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışma için, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Tıbbi Etik Kurulu'ndan onay

alınmıştır (Sayı no: E-53043469-050.04.04-359985, Tarih: 10.06.2023).

### BULGULAR

Analize AAA ön tanısı ile başvuran 1138 hasta dâhil edildi. Bu hastaların 510 (%44,81) tanesi erkek ve 628 (%55,187)'i ise kadındı. AAA ön tanısı ile taranan 1138 hastanın 458 tanesinde (%40,24) mutasyon saptandı. Saptanan mutasyonların 349 tanesi heterozigot, 72 tanesi birleşik heterozigot ve 37 tanesi homozigot idi. Tüm hastalar dikkate alındığında yaş ortalanması 15,31 olarak bulunurken kadınlarda 14,2 (1,5-62), erkeklerde 16.62 (1-64) olarak bulundu. Hastalarda ortalama tanı alma yaşı ise 5.43 olarak tespit edildi. Hem çocukluk yaş grubu (0-16 yaş), hem erişkin yaş grubu hastalarında kadın hastalarımızın sayısı daha fazla idi. Yine tüm hasta grupları dikkate alındığında akraba evliliği 48 (%3,85), ailede başka bir bireyde AAA öyküsü 87 (%16,1) olarak bulundu. Çalışmaya kabul edilen hastalarda ki en yaygın bulgular, karın ağrısı, artrit, tekrarlayan ateş ve atralji şikâyetleriydi. Yine tüm hasta grupları dikkate alındığında karın ağrısı (%96,3) ve ateş (96,3) en çok gözlenen yakınma olurken; eklem ağrısı (%79,6), eklemlerde şişlik(%68,5), de bu yakınmaları izlemekteydi. Artrit sıklığı %35,2 olarak saptandı. Ayrıca 11 hasta ağır renal yetmezlik bulgusu ile başvurdu. Erkek hastalarda daha sık olmak üzere hastaların 186 (%16,34) tanesinde ise tanı öncesinde appendektomi öyküsü bulunmaktaydı. Cinsiyete göre hastaların tanı öncesi şikâyetleri ve/veya klinik bulguları Tablo 1 de özetlenmiştir.

**Tablo I:** Cinsiyete göre hastaların tanı öncesi şikâyetleri ve/veya klinik bulguları

Bulgular	Yaş Grubu				Toplam
	0-16 yaş hasta		17 yaş ve üzeri		
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
	(483)	(372)	(164)	(119)	1138
Karın ağrısı	248	256	89	68	661
Tekrarlayan ateş	237	321	56	19	633
Eklem ağrısı	183	153	98	72	506
Eklemlerde şişlik	86	92	98	12	288
Apendektomi	47	53	71	45	216
Öyküsü					
Amiloidozis, renal yetmezlik	0	1	4	6	11

Çalışmamızda en sık görülen mutant aleller E148Q 132 (%27,05) ve M694V 129 (%26,43) alel olarak tespit edilmiştir. Görülen tüm mutasyonların alel ferakansı tablo 2 de özetlenmiştir. Hastalardan 15 tanesinde M694V, 10 tanesinde V726A, 6'sında E148Q ve 6'sında M680I(G/A-C), olmak üzere toplam 37 hastada homozigot mutasyon saptanırken, 72 hastada bileşik heterozigosite tespit edildi. M694V, V726A ve E148Q birleşik heterozigosite de en sık görülen mutasyon tipi olarak gözlemlendi. M694V, analiz edilen 18 mutasyon arasında en yüksek alel frekansına (%30,2) sahipti. En yaygın homozigot ve heterozigot mutasyon M694V olmuştur. Sırasıyla E148Q, V726A, M680I(G/A-C) ve P369S alelleri sık olarak saptanmıştır (Tablo 3). Mutasyon tipine göre hastaların şikâyetleri ve/veya klinik bulguları tablo 4 de özetlendi.

**Tablo II:** Saptanan mutasyonlardaki alel frekansı

Mutasyon Tipi	Saptanan Alel	
	Sayısı	Alel % si
A744S	8	1,64
E148Q	128	27,05
E148V	4	0,82
E167D	7	1,43
F479L	7	1,43
G304R	10	2,05
K695R	10	2,05
L110P	8	1,64
M680I(G/A-C)	53	10,86
M694I	14	2,87
M694V	134	26,43
P369S	31	6,35
R761H	20	4,10
T267I	1	0,20
V726A	54	11,07

**Tablo III:** Sık karşılaşılan *MEFV* mutasyonunun frekansları

GENOTİP	MUTASYON TİPİ	SAYISI	YÜZDESİ
<b>HOMOZİGOT</b>	M694V/ M694V	15	18,92
	E148Q / E148Q	6	13,51
	M680I/ M680I	6	43,24
	V726A/ V726A	10	24,32
<b>HETEROZİGOT</b>	A744S	8	2,29
	E148Q	98	28,08
	E148V	4	1,14
	E167D	5	1,43
	F479L	5	1,43
	G304R	7	2,00
	K695R	8	2,29
	L110P	5	1,43
	M680I(G/A-C)	28	8,02
	m694I	12	3,43
	M694V	84	24,06
	P369S	18	5,15
	R761H	14	4,01
	T267I	1	0,28
V726A	52	14,89	
<b>BİRLEŞİK HETEROZİGOT</b>	E148Q, M694V	16	22,22
	E148Q, L110P	3	4,17
	E148Q, P369S	8	11,11
	E148Q, V726A	2	2,78
	E148Q, R761H	1	1,39
	E148Q, M680I(G/A-C)	1	1,39
	F479L, E167D	2	2,78
	F479L, E167D, V726A	1	1,39
	M680I(G/A-C), R761H	1	1,39
	M694V, G304R	1	1,39
	M694V, M680I(G/A-C)	3	4,17
	M694V, V726A	18	25,00
	M694V, K695R	2	2,78
	M694V, M694I	2	2,78
	M694V, R761H	2	2,78
	P369S, V726A	2	2,78
	P369S, E148Q, V726A	1	1,39
	P369S, E148Q	1	1,39
	V726A, M680I(G/A-C)	5	6,94

**Tablo IV:** Mutasyon tipine göre hastaların şikâyetleri ve/veya klinik bulguları

	Homozigot mutasyon (n=37)	Heterozigot mutasyon (n=349)	Birleşik heterozigot mutasyon (n=72)	Toplam (n=458)
Karın ağrısı	37	237	72	346
Ateş	31	298	59	388
Eklem ağrısı	18	274	61	353
Artrit	27	128	43	198
Göğüs ağrısı	33	76	47	156

## TARTIŞMA

Türk AAA Çalışma Grubu tarafından bildirilen en yaygın semptomlar mide rahatsızlığı peritonit (%93,7) ve ateş (%92,5) olmuştur. Çalışmamızda en yaygın mide rahatsızlığı, eklem ağrısı, artrit ve ateş olup eritem, hepatosplenomegali, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri semptomlar daha az sıklıkta görülmüştür. Homozigosite saptanan hastalarda akraba evliliği oranı daha yüksek olmakla birlikte (%44) heterozigot ve bileşik heterozigotlarda bu oran %28,5 olarak tespit edilmiş olup Türkiye ortalamasıyla yakın bulundu<sup>8,10</sup>. Hastaların 256'sında (%55,89) ailede AAA öyküsü tespit edilmiştir. Akraba evliliklerinin ülkemizde yaygın olması, hastalar için genetik danışmanlık ihtiyacını vurgulamaktadır. AAA'nın otozomal dominant bir şekilde kalıtıldığı da göz ardı edilmemelidir<sup>11</sup>. Genel olarak Akdeniz mutasyonu olarak bilinen M694V, Aşkenazi olmayan Yahudiler, Türkler ve Araplar arasında yaygındır. Çalışmamızda da bu verilerle uyumlu bulunmuş ve E148Q, M694V ile birlikte ikinci en yaygın alel olarak tespit edilmiştir. Ülkemizdeki birçok çalışmada homozigot M694V aleli Türkler arasında en sık görülen alel olarak bulunmuştur<sup>10,12</sup>. Yaptığımız analize göre, en yaygın homozigot mutant tipi M694V/M694V idi ve sıklığı Türkiye'de yapılan araştırmalarla benzer bulundu. Alel frekansları göz önüne alındığında, M694V mutasyonu en yaygın mutasyondur ve bunu E148Q ve V726A takip etmektedir. M694V homozigotluğu ve M694V alel sıklığının önceki araştırmalarla karşılaştırıldığında tutarlı olduğu belirlenmiştir. Türkiye'de yapılan birçok araştırmada ve Türk AAA Grubu tarafından yapılan çalışmalarda<sup>8</sup> V726A veya M680I ikinci en yaygın mutasyonlar olarak gösterilirken, bizim çalışmamızda E148Q ve V726A tespit edilmiştir. Güneydoğu Anadolu'da yapılan bir araştırmada da en sık görülen mutasyon E148Q iken, ikinci sırada M694V bulunmuştur.

Karın ağrısı, tekrarlayan ateş ve eklem ağrısı başvuran hastalarımızda en sık görülen klinik bulgular idi. Bu Türkiye ve dünyada yapılan çalışmalar ile de uyumlu görüldü<sup>7,13</sup>. Karın ağrısı homozigot mutasyon ve birleşik heterozigot mutasyon taşıyan (özellikle M694V ve V726A) bireylerin tamamında görülmekteydi (Tablo 4). Heterozigot mutasyon taşıyan bireylerde ise karın ağrısı hastaların %80'inde gözlenmekteydi. Yapılan bazı çalışmalarda da bu bölgelerin homozigot mutasyonlarında aynı oranlar görüldü<sup>7,10,13</sup>. Diğer klinik bulgular ise oluşan mutasyondan bağımsız olarak heterozigot bireylerde eşit oranda görüldüğü belirlendi. Yapılan literatür taramalarında benzer bulgular bildirilmiştir<sup>4,13</sup>. Spesifik mutasyonun AAA'nın klinik bulgularına katkısının ve genotip-fenotip arasındaki ilişkisinin anlaşılması önemlidir<sup>14</sup>. AAA ile ilgili yapılan çalışmalarda genel mutasyonlara ilaveten, c.334-335 delG p.Glu112fs, c.1340A>T p.Lys447Met<sup>15</sup> gibi yeni mutasyonlar ve c.265G>A p.Ala89Thr, c.761\_764dupCCGC p.Asn256Argfs70, c.863 C>A p.Ser863Tyr gibi nadir mutasyonlar bildirilmiştir<sup>16-19</sup>. Yapılan bir çalışmada böbrek anomalileri ve/veya böbrek fonksiyonlarında kayıpla giden sendromu olan hastalarda AAA eşlik etmesi durumunda amiloidoz gelişimi açısından takip önem arz ettiği bildirilmiştir<sup>20</sup>. Yine yapılan bir çalışmada CXCL-13 ve TL 1a gen ekspresyon seviyeleri AAA'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede artması nedeniyle, bu genlerin ekspresyon düzeylerinin hastalığın patogenezi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir<sup>21</sup>. Ayrıca göğüs ağrısı ve en az bir *MEFV* gen mutasyonu olan AAA hastalarında yüksek kardiyak problem riski ihtimali nedeniyle bu hastaların kardiyak problemler açısından rutin olarak takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir<sup>22</sup>.

AAA ve diğer kalıtsal hastalıklarda klinik muayenenin ardından moleküler genetik analiz yapılması kritik önem taşımaktadır<sup>23-26</sup>. Klinisyen, mutasyonları klinik semptomlarla

eşleştirmeli ve bazı mutasyon tiplerinin heterozigot olsalar bile klinik semptomlara neden olabileceğini akılda tutmalıdır. M694V mutasyonu Kuzey Afrika Yahudilerinin %90'ında, özellikle de homozigot olanlarda amiloidoz gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar M694V mutasyonunun ciddi bir fenotipe neden olduğunu bulmuş olsa da, diğerleri durumun böyle olmadığını bulmuştur<sup>12</sup>. Aileler içindeki ve arasındaki klinik farklılıklara dayanarak, fenotipin *MEFV* lokusu dışındaki genlerden ve/veya çevresel değişkenlerden etkilendiğine inanılmaktadır<sup>13</sup>.

Hasta sayısının azlığı ve tek merkezli bir analiz olması araştırmamızın en önemli kısıtlamalarıdır. Çalışmanın bir diğer önemli zayıflığı ise retrospektif bir çalışma olması nedeniyle mutasyon türleri ile klinik arasındaki ilişkinin araştırılmamış olmasıdır. *MEFV* mutasyon tiplerinin sıklığını değerlendirmek için yaptığımız araştırma, AAA hastalığının bazı yerlerde yüksek oranda tespit edildiğini, ancak etnik grup farklılıklarının farklı sonuçlar yarattığını ve bunun da toplumlar arası eşitsizliklere katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur. AAA hastalığının teşhisinde hastanın semptomlarına ek olarak *MEFV* gen çalışması da önemlidir. Ayrıca, *MEFV* gen mutasyonlarının tespit edilmesinin, erken ve doğru tanıya olanak sağlayarak sorunların önlenmesi için tedaviye başlanmasına yardımcı olacağına inanıyoruz. Ayrıca, mutasyonlu hastaların aile bireyleri üzerinde gen analizi yaparak tanı konulmamış aile bireylerinin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Çalışmamızın, *MEFV* genindeki olası mutasyonları araştırmak ve bunların Ege bölgesindeki Türk AAA hastaları arasında mutasyon dağılımının incelenmesi ve literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Bu hedef için daha kapsamlı klinik araştırmaların yapılması gerektiğine inanıyoruz.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için merkezimiz Klinik Araştırmalar Tıbbi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır

(Sayı no: E-53043469-050.04.04-359985, Tarih: 10.06.2023).

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflict ingInterests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

### KAYNAKLAR

1. Ozen S, Demirkaya E, Duzova A, et al. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:897-901.
2. Torun D, Tekgöz E, Kavuş H, et al. FMF hastalarındaki MEFV gen mutasyon sıklığı ve mutasyonların dağılımı: Tek bir merkezden geniş bir hasta grubunun analizi. *Gulhane Med J.* 2017;59:24-7.
3. Wilson M, Abou-Elalla AA, Zakaria MT, et al. Serum amyloid A Type 1 gene polymorphism in Egyptian children with familial Mediterranean fever. *Pathobiology.* 2016;83:295-300.
4. Ayaz NA, Tanatar A, Karadağ ŞG, et al. Comorbidities and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2021;41:113-20.
5. Cetin N, Yıldız B, Kural N, S A. Ailevi Akdeniz Ateşli Hastalarda Gen Mutasyonu ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2013;4:173-7.
6. Tümgör G, El Ç, Bucak İH, Yılmaz M. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Crohn hastalığı birlikteliği. *Dicle Tıp Derg.* 2013;40:301-3.
7. Abuhandan M, Cemil K, Güzelçiçek A. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Dicle Tıp Derg.* 2015;42:61-5.
8. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1707-13.
9. Gumus E. The frequency of MEFV gene mutations and genotypes in Sanliurfa province, South-Eastern region of Turkey, after the Syrian Civil War by using next generation sequencing and report of a Novel Exon 4 Mutation (I423T). *J Clin Med.* 2018;7:105.
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. *Rheumatol Int.* 2014;34:207-12.
11. Stoffels M, Szperl A, Simon A, et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:455-61.
12. Onder ENA, Ertan P. Ailesel Akdeniz Ateşi. *CBU SBED.* 2020;7:413-7.
13. Yavuz S, Duru N, Elevli M. Relationship among clinical, laboratory findings, disease severity scores and genetic mutations in patient with Familial Mediterranean fever. *Med Bull Haseki.* 2018;56:58-64.
14. 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. *Funct Integr Genomics.* 2022;22:291-315.
15. Eroz R, Dogan M, Kocabay K. A novel mutation K447M (p. Lys447Met, c. 1340 A> T) Identified in exon 4 of the MEFV gene. *J Genet Couns.* 2016;27:525-8.
16. Doğan M, Kocabay K, Gün E, Özmerdivenli R, Eröz R. MEFV Geninde S288y (P. Ser863Tyr, C. 863 C> A) Mutasyonu Ve Kliniğinin Araştırılması. *Duzce Med J.* 2016;18:66-8.
17. Eröz R, Dogan M, Yuce H, Ozmerdivenli R. A Family From Turkey With 761\_764dupCCGC (p. Asn256Argfs70, c. 761\_764dupCCGC) MEFV Gene Mutation, Their Clinical Features and Review of The Literature. *Konuralp Tıp Derg.* 2016;8:214-7.
18. Eroz R, Yuce H, Koksall M. A family with rare E167D mutation from Turkey with a total of four members clinically diagnosed as FMF. *Erciyes Medical J.* 2019;41:49-51.
19. Eröz R, Doğan M, Yüce H, Kocabay K, Yüksel E. A Turkish Family with A89T (p. Ala89Thr, c. 265G> A) Mutation on The MEFV Gene, Their Clinical Findings and Review of The Literature. *Fırat Univ Sağlık Bilim.* 2016;30:67-70.

20. Eröz R, Doğan M, Bolu S, Yüce H. A seven years old girl with Klippel-Feil Syndrome, bilateral Sprengel deformity, congenital unilateral renal agenesis and a heterozygous mutation M680I (G> C) in the MEFV gene. *Konuralp Tıp Derg.* 2017;9:167-70.
21. Kurt F, Eröz R, Kocabay K. Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC), TNF Like Factor 1a (TL-1a) and B Cell Chemoattractant Chemokine Ligand 13 (CXCL-13) expression profiles in familial Mediterranean fever (FMF) patients. *Konuralp Tıp Derg.* 2023;15:59-68.
22. Damar IH, Eroz R. Do all Familial Mediterranean Fever (FMF) patients with recurrent chest pain have cardiac problems. *J Kuwait Med Assoc.* 2021;53:131-5.
23. Gezdirici A, Gökpınar İli E, Değirmenci B, et al. Hereditary Breast-Ovarian Cancer and BRCA1/BRCA2 Variants: A Single Center Experience. *Acta Oncol Tur.* 2021;54:264-72.
24. Barış S, Yavaş C, Balasar Ö, et al. Batı Ege Bölgesinde  $\alpha$ -Talasemi Genotipleri ve  $\alpha$ -Talasemi Genotip Frekansı. *Sağlık Bilim Derg.* 2023;13:257-62.
25. Doğan M, Gezdirici A, Yavaş C, Eröz R. Tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle çalışılan 306 çiftin kromozom analizi ve trombofili parametrelerinin değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi. *Sağlık Bilim Derg.* 2022;12:280-5.
26. Yavaş C, Ün C, Çelebi E, et al. Whole-Exome Sequencing (WES) results of 50 patients with chronic kidney diseases: a perspective of Alport syndrome. *AMB Rev Assoc Med Bras.* 2022;68:1282-7.