

Ailevi Akdeniz Ateşli Hastalarda Gen Mutasyonu ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Mutation Type and Clinical Symptoms in Patients with Familial Mediterranean Fever

Nuran ÇETİN¹, Bilal YILDIZ¹, Nurdan KURAL¹, Sevilhan ARTAN²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve peritonit ile karakterize bir hastalıktır. Hastalardaki klinik bulguların başlangıç yaşı ve hastalığın şiddeti mutasyon çeşidine göre farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada MEFV genindeki mutasyonlar ile klinik bulguların ilişkisi araştırıldı. Hastalığın genotip/fenotip bağlantısı değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya AAA tanılı 110 olgu alındı. İlk atak yaşı ve tanı yaşları belirlendi. Atak sırasındaki yakınmaları sorgulandı. MEFV gen mutasyonları belirlendi. Klinik yakınmalar ile mutasyon grupları ve mutasyonun tipi (homozigot/heterozigot/birleşik heterozigot) arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Hastalarda en sık M694V (%43.6), V726A (%13.6), E148Q (%10.9) mutasyonları saptandı. M694V/M680I heterozigot mutasyonu saptanan hastalarda göğüs ağrısı istatistiksel olarak anlamlı daha sıkı ($p<0.001$). Homozigot mutasyon ile artrit ve büyüme geriliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0.049$). Yakınmaların başlama yaşı (6.94 ± 4.15 yıl) ile tanı yaşları (8.69 ± 4.20 yıl) arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.0001$). Tanı yaşındaki gecikme, mutasyonların homozigot/heterozigot olması veya çeşidi ile ilişkili değildi ($p>0.05$).

Sonuç: AAA atağı sırasında görülen artrit, büyüme geriliği ve göğüs ağrısının mutasyon çeşidi ile ilişkili olduğu; başlangıç yaşının mutasyon çeşidi ile bir bağlantısı olmadığı düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Ailevi akdeniz ateşi, Çocukluk çağı, Gen mutasyonu, Klinik bulgular

ABSTRACT

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a disease characterized by recurrent fever and peritonitis. The onset of clinical symptoms and severity of disease in patients with FMF may be different according to the type of mutation. MEFV gene mutations and clinical symptoms were investigated in this study. The relationship between the genotype and phenotype of the disease was evaluated.

Material and Methods: 110 patients diagnosed with FMF were included in this study. The first episode age and age at diagnosis were identified. The complaints during an attack were recorded. MEFV gene mutations were determined. The relationship between the type of mutation and mutations groups (homozygous/heterozygous/compound heterozygous) with clinical symptoms were investigated.

Results: The most common mutations were M694V (43.6%), followed by V726A (13.6%) and E148Q (10.9%). Chest pain was the most common clinical finding in patients with the M694V/M680I heterozygous mutation ($p<0.01$). There was a significant relationship between homozygous mutations and arthritis and growth retardation ($p=0.049$). There was also a significant difference between age of onset of symptoms and time of diagnosis (6.94 ± 4.15 / 8.69 ± 4.20 years, $p<0.0001$). Delay in diagnosis of FMF was not associated with mutation type and whether the mutation was homozygous or heterozygous ($p>0.05$).

Conclusion: We think that arthritis, growth retardation, and chest pain were associated with the type of mutation during attacks but the age of onset of symptoms was not associated with the type of mutation.

Key Words: Familial mediterranean fever, Childhood, Gene mutation, Clinical manifestations

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) daha çok Araplar'da, Ermeniler'de, Yahudiler'de ve Türkler'de görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Klinik olarak tekrarlayan aseptik peritonit, plörit, sinovit, erizipel benzeri döküntü, kendini sınırlayan ateş ile karakterizedir (1). AA tip amiloidoz hastalığın mortalite ve morbiditesinden sorumludur. Kolşisin tedavisi atakların ve amiloidozun gelişimini engellemektedir (2).

Hastalığın gelişiminden sorumlu olan ve 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV geni 10 ekson içermektedir (3). MEFV geni tarafından kodlanan ve 781 aminoasit içeren protein pyrin veya marenostrin olarak adlandırılmaktadır. Nötrofil ve kemik iliği myeloid seri öncü hücrelerinde eksprese edilen pyrin granülositler tarafından oluşturulan inflamasyonda düzenleyici görevi görür. MEFV geninde mutasyon sonucu defektif pyrinin oluşması serozal alanlara lökosit migrasyonunun artışına, uygunsuz ve uzamış inflamasyona neden olmaktadır (4). MEFV geninde oluşan 160'tan fazla sayıda mutasyonun bu hastalığa sebep olduğu belirtilmektedir. Ancak M694V, V726A, M680I, M694I VE E148Q mutasyonları AAA hastalığına neden olan mutasyonların % 74'ünü oluşturmaktadır (3). Türkiye'de hastalığın prevalansının 1/1000, taşıyıcılık oranının 1/5 olduğu tahmin edilmektedir (5). AAA hastalığına özgün klinik bulgu ve laboratuvar testi yoktur. Tanıda Tel-Hashomer kriterlerinden yararlanılmaktadır (6).

Yapılan çalışmalarda mutasyonun çeşidi ile klinik bulguların başlama yaşı, hastalığın şiddeti arasında ilişki olduğu belirtilmektedir (7-8). Homozigot MEFV gen mutasyonu olan hastalarda klinik bulguların daha şiddetli olduğu saptanmıştır (9). Bunun yanı sıra MEFV geni mutasyonu heterozigot olan hastalarda C reaktif protein ve serum amiloid A düzeylerinde artış olduğu ve ılımlı bir inflamasyonun bulunduğu gösterilmiştir (10).

Bu çalışmada, AAA tanısı ile takip edilen olgularda fenotip ve genotip arasındaki ilişkinin araştırılması ve homozigot/heterozigot mutasyon taşıyan hastalardaki semptomların karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Nisan 2003-Mart 2010 yılları arasında AAA tanısı alan ve MEFV geninde en az bir mutasyon bulunan 110 hasta retrospektif olarak incelendi. AAA tanısı Tel-Hashomer kriterlerinden yararlanılarak konuldu. Artrit ve/veya serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları, predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz, kolşisin tedavisine yanıt major kriter olarak kabul edildi. Tekrarlayan ateş atakları, erizipel benzeri eritem, birinci derece akrabada AAA varlığı minör kriterler olarak değerlendirildi. İki major ya da 1 major kriter ile birlikte 2 minör kriter bulunması kesin tanı olarak kabul edildi. Tel-Hashomer kriterlerine dayanılarak AAA tanısı alan ancak

MEFV geninde mutasyon saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların atak sırasındaki yakınmaları sorgulandı. İlk atak yaşı ve ortalama tanı alma yaşı belirlendi. MEFV gen mutasyonunu belirlemek amacı ile hastaların periferik kan örneğinden total genomik DNA'sı izole edilerek MEFV geninin 2., 3., 5. ve 10. ekzonlarındaki M694V, M694I, M694L, M680I, F479L, E148Q, S675N, M680L, R717S, V722M, I692del, K695R, K695M, V726A, A744S, R761H, H478Y, G678E, T681I, I720M mutasyonları açısından araştırıldı. İki alelde aynı mutasyonu taşıyan hastalar homozigot, tek alelde mutasyon bulunan hastalar heterozigot, iki alelde farklı mutasyonu taşıyan hastalar birleşik heterozigot olarak tanımlandı. Hastaların aile öyküleri belirlendi. Klinik yakınmalar ile mutasyon grupları ve mutasyonun tipi (homozigot/heterozigot/birleşik heterozigot) arasındaki ilişki araştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 18.0 paket programı kullanıldı. Öncelikle her grubun parametrelerinin dağılımının normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Çalışmada dağılıma uygun olan veriler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı uygun olmayan veriler için median (minimum-maksimum) değer olarak belirlendi. Karşılaştırmalar için bağımsız örneklerde T Testi kullanıldı. Gruplar arası önemlilik değerlendirmesinde dağılımı uygun olmayan parametrelerde Man-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların %49.1'i (n=54) kız, %50.9'u (n=56) erkek olup ortalama yaş 11.23 \pm 4.49 yıl olarak belirlendi. Aile öyküsü hastaların %39.1'inde (n=43), akraba evliliği % 10'unda (n=11) mevcuttu. Aile öyküsü olmayan 5 hastanın ailesinde kronik böbrek hastalığı, 2 hastanın ailesinde apendektomi öyküsü olduğu saptandı. Hastaların ortalama izlem süresi 32.50 \pm 26.17 ay olarak bulundu. Homozigot mutasyon taşıyan hastaların ortalama izlem süresinin 40.71 \pm 33.03 ay, heterozigot mutasyon taşıyan hastaların ortalama izlem süresinin 36.00 \pm 21.88 ay, birleşik heterozigot mutasyon taşıyan hastaların ortalama izlem süresinin 38.08 \pm 22.64 ay olduğu tespit edildi. Homozigot MEFV geni mutasyonu taşıyan hastalar ile heterozigot ve birleşik heterozigot MEFV geni mutasyonu taşıyan hastalar arasında izlem süresi açısından farklılık yoktu.

Hastaların yakınmalarının başladığı ortalama yaş 6.94 \pm 4.15 yıl, ortalama tanı yaşı 8.69 \pm 4.20 yıl olarak bulundu. Tanı yaşı ile hastalığın başlangıç yaşı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.0001). Heterozigot mutasyon taşıyan hastalarda yakınmaların ortalama başlama yaşı 7.42 \pm 4.08 yıl, birleşik heterozigot mutasyon taşıyan hastalarda yakınmaların ortalama başlama yaşı 6.05 \pm 4.23 yıl, homozigot mutasyon taşıyan hastalarda yakınmaların ortalama başlama yaşı 6.50 \pm 4.26 yıl olarak bulundu. Hastaların 65'inde (%59) başlangıç yaşının 10 yaşın altında olduğu belirlendi.

Atak sırasında hastaların %87.3'ünün de (n=96) karın ağrısı, %52.7'sinde ateş (n=58), %30'unda (n=33) artralji, %15.5'inde (n=17) göğüs ağrısı, %13.6'sında (n=15) büyüme geriliği, %12.7'sinde (n=14) bulantı-kusma, %7.3'ünde (n=8) artrit, %4.5'inde (n=5) döküntü, % 4.5'inde (n=5) ishal olduğu belirlendi.

Homozigot mutasyon taşıyan hasta sayısı 28 (%25.5), heterozigot mutasyon taşıyan hasta sayısı 63 (%57.3), birleşik heterozigot mutasyon taşıyan hasta sayısı ise 19 (%17.3) olarak bulundu. Hastalarda en sık görülen mutasyonun M694V mutasyonu (%43.6, n=48) olduğu belirlendi. Hastalardaki MEFV mutasyonlarının dağılımı Tablo I'de gösterildi. M694V/M680I birleşik heterozigot mutasyonu olan hastaların 4'ünde (% 80) göğüs ağrısının bulunduğu görüldü. Bu oran çalışmaya alınan hastalarda çalışılan diğer MEFV geni mutasyonları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.01).

Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyon taşıyan hastaların yakınmaları belirlendi. Her üç gruptaki olgularda en sık görülen yakınmaların karın ağrısı [sırası ile %85.7 (n=24), %87.3 (n=55), %89.4 (n=17)] ve ateş [sırası ile %50 (n=14), %49.2 (n=31), %68.4 (n=13)] olduğu görüldü. Homozigot mutasyon grubunda artrit ve büyüme geriliğinin heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyon taşıyan hastalara göre daha sık olduğu gösterildi (sırasıyla p=0.007, 0.049). Ayrıca birleşik heterozigot mutasyon grubunda göğüs ağrısının homozigot ve heterozigot mutasyon taşıyan hastalara göre daha sık olduğu belirlendi (p=0.001) (Tablo II).

Kolşisini düzenli almayan 1 hastada amiloidoz saptandı. İki hasta aynı zamanda Henoch Schönlein purpurası, 1 hasta Behçet hastalığı tanısı ile izlenmekteydi.

Hastaların %11.8'inde (n=13) kolşisin tedavisi sırasında gastro-intestinal sisteme ait yan etki gözlemlendi. Ancak tedaviye 1 hafta

Tablo I: Hastalarda saptanan MEFV mutasyonlarının dağılımı.

Mutasyon tipi	Hasta sayısı (n)	%	
Homozigot	M694V/ M694V	23	20.9
	E148Q / E148Q	2	1.8
	M680I/ M680I	3	2.7
Heterozigot	M694V/-	25	22.7
	V726A/-	15	13.6
	E148Q / -	10	9.1
	M680I / -	3	2.7
	K695R/ -	4	3.6
	F479L / -	3	2.7
	R761H/ -	2	1.8
	P369S / -	1	0.9
Birleşik heterozigot	M694V/V726A	6	5.4
	M694V/M680I	5	4.5
	M694V/E148Q	2	1.8
	M694V/R761H	2	1.8
	E148Q/P369S	2	1.8
	M680I/V726	1	0.9
	M694V/E148Q/P369S	1	0.9

Tablo II: Mutasyon grubuna göre klinik bulguların sıklığının değerlendirilmesi.

	Homozigot mutasyon (n=28)	Heterozigot mutasyon (n=63)	Birleşik heterozigot mutasyon (n=19)	p
İlk atak yaşı (yıl±SD)	6.50±4.26	7.42±4.08	6.05±4.23	>0.05
Karın ağrısı	24 (%85.7)	55 (%87.3)	17 (%89.4)	>0.05
Ateş	14 (%50)	31 (%49.2)	13 (%68.4)	>0.05
Eklemler ağrısı	10 (%35.7)	15 (%23.8)	8 (%42.1)	>0.05
Artrit	6 (%21.4)	2 (%3.17)	-	0.007
Büyüme geriliği	7 (%28)	7 (%11.1)	1 (%5.2)	0.049
Göğüs ağrısı	5 (%17.8)	4 (%6.3)	8 (%42.1)	0.001
Bulantı-kusma	2 (%7.1)	7 (%11.1)	5 (%26.3)	>0.05

ara verdikten sonra hastaların tümünde yakınmaların gerilediği görüldü.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, polikliniğimizde AAA tanısı ile takip edilen hastalarda 12 MEFV mutasyonu ve fenotip ile bağlantısı incelendi.

AAA tanısı ile izlenen hastaların %90'ında belirtiler 20 yaşından, %60'ında ise 10 yaşından önce başlamaktadır (1). Bizim çalışmamızda da hastaların 65'inde (%59) başlangıç yaşının 10 yaşın altında olduğu belirlendi. Erkek/kız oranı 1.20:1 olup hastaların %30-50'sinde aile öyküsü mevcuttur (11). Bu çalışmada da hastaların %39.1'inde aile öyküsünün olduğu saptandı. Böylece aile öyküsü olan çocukların AAA yönünden izleniminin önemli olduğu bir kez daha gözlemlendi.

AAA atağında en sık görülen yakınmalar ateş (%96), peritonit (%91), plörezi (%57), artrit/artralji (%45), erizipel tarzında döküntü (%13) ve amiloidozdur (%2). Türk AAA çalışma grubunun 2838 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların % 92.5'inde ateş, %93.7'sinde peritonit, %31.7'sinde plörezi, %47.4'ünde artrit, %12.9'unda amiloidoz, %0.8'inde amiloid ile ilişkili olmayan glomeruler hastalık görüldüğü bildirilmiştir (2). Öztürk ve ark.nın (13) yaptıkları çalışmada ise en sık görülen yakınmanın karın ağrısı olduğu (%86.3), ateşin ikinci sıklıkta (%81.9) görüldüğü saptanmıştır (12). Bazı çalışmalarda ateşin hastaların %100'ünde görüldüğü belirtilirken, bazı çalışmalarda yalnızca %80-85'inde görüldüğü belirtilmektedir (13-16). Özalkaya ve ark.nın (17) yaptıkları çalışmada ise karın ağrısının hastaların %83.1'inde, ateşin ise hastaların %55'inde görüldüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, en sık görülen yakınmanın karın ağrısı (%87.3) olduğu, ateşin ikinci sıklıkta görüldüğü (%52.7) saptandı.

Yapılan çalışmalarda AAA tanısı ile izlenen olgularda en sık görülen mutasyonun M694V mutasyonu (%45.8) olduğu bildirilmektedir (18). Bizim çalışmamızda da M694V mutasyonu hastaların %43.2'sinde saptanmış ve literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

V726A mutasyonu Araplar'da ikinci sıklıkta görülen mutasyon olarak belirlenmiştir (19). Bu mutasyon Türk hastalarda üçüncü sıklıkta saptanmıştır (4, 19). Bizim çalışmamızda da ikinci sıklıkta V726A mutasyonunun bulunduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, üçüncü ve dördüncü sıklıkta görülen mutasyonlar E148Q ve M680I (n=12, n=6) olarak saptanmıştır. Ege bölgesinde yaşayan AAA tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada da E148Q mutasyonu üçüncü sıklıkta, M680I mutasyonu ise dördüncü sıklıkta bulunmuştur (20).

Heterozigot MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalardaki klinik yakınmaları değerlendiren bir çalışmada en sık görülen yakınmalar ateş ve karın ağrısı olarak belirlenmiştir. Artrit ve erizipel tarzı döküntü daha az sıklıkta görülmüştür (21). Çalışma grubu-

muzda da heterozigot hastalarda ateş ve karın ağrısının en sık görülen yakınmalar olduğu görüldü.

MEFV genindeki mutasyonlara bağlı olarak hastalığın başlangıç yaşı ve yakınmalar farklılık gösterebilmektedir (18,21). Özellikle düzenli kolşisin almayan homozigot M694V mutasyonu olan hastalarda başlama yaşının daha erken olduğu, plörezi, artrit ve amiloidozun daha sık görüldüğü belirtilmektedir (2,22). Ancak bu çalışmada mutasyon grupları ile başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Klinik yakınmalar ile mutasyon tipi karşılaştırıldığında homozigot mutasyon taşıyan hastalarda artrit ve büyüme geriliğinin daha sık olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.049$). Homozigot hasta grubunun büyük kısmını (%79) M694V mutasyonunun oluşturması dikkat çekti. M694V/M680I birleşik heterozigot mutasyonu taşıyan hastaların büyük bir kısmında (%80) göğüs ağrısı olduğu saptandı ($p<0.01$). Atak sırasında göğüs ağrısı olan hastalarda M694V/M680I birleşik heterozigot mutasyonunun daha sık görülebileceği düşünüldü.

AAA tanılı hastalarda vaskülitte daha sık rastlanmaktadır. Bu hastaların %2.6-5'inde Henoch Schönlein purpurası (HSP) görüldüğü bildirilmektedir (2). Bizim çalışmamızda da 2 hastada (%1.9) HSP olduğu belirlenmiştir.

AAA'nin en önemli ve en korkulan komplikasyonu amiloidozdur. AAA ile ilişkili amiloidoz Türkler'de ve Ermeniler'de %8 oranında görülmektedir. Homozigot M694V mutasyonuna sahip Yahudi, Arap, Ermeni toplumlarında amiloidoz gelişim sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Erken tanı ve kolşisin tedavisi ile amiloidoz gelişimi son derece nadir görülmektedir. Yapılan bir çalışmada kolşisin alan hastalarda amiloidoz gelişimi %2.3 oranında bildirilmesine rağmen başka bir çalışmada düzenli ve yeterli kolşisin alan hastalarda amiloidoz gelişmediği tespit edilmiştir (22). Bizim çalışmamızda da homozigot M694V mutasyonuna sahip olan 1 (%0.9) hastada amiloidoz saptandı. FMF tanısı ile takip edilen hastalarda kolşisinin düzenli kullanılmasının önemi ve aile eğitiminin çok önemli olduğu bir kez daha vurgulanmak istendi.

AAA atağı sırasında görülen artrit, büyüme geriliği ve göğüs ağrısının mutasyon grubu ile ilişkili olduğu, başlangıç yaşı ile hastalık karakteri ve mutasyon grubu arasında bir bağlantı olmadığı, açıklanamayan ateş, karın ağrısı, eklem şikayeti olan olgularda AAA'nin mutlaka akla getirilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Ergüven M, Üçel R, Cebeci AN, Pelit M. Ailevi Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:283-90.
2. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol 2003;18:853-9.

3. 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.
4. The Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey: The results of a nation wide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1-11.
5. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: The high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996;155:540-4.
6. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
7. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattan D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998;6:95-7.
8. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: Diagnostic value and unfavourable renal prognosis or the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999;65:88-97.
9. Yılmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. *J Paediatr Child Health* 2009;45:641-5.
10. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatol* 2006;45:746-50.
11. KonéPaut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean Fever reveals a high frequency of cutaneous mucous features. *Rheumatol* 2000;39:1275-9.
12. Ozturk C, Halıcıoğlu O, Coker I, Gulez N, Sutçuoğlu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetic features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012;31:493-501.
13. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatol* 2000;39:67-72.
14. Sayarlioğlu M, Cefle A, Inanc M, Kamali S, Dalkılıç E, Gul A, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: Analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract* 2005;59: 202-5.
15. Samli H, Dogru O, Bukulmez A, Yuksel E, Ovali F, Solak M. Relationship of Tel Hashomer criteria and Mediterranean fever gene mutations in a cohort of Turkish familial Mediterranean fever patients. *Saudi Med J* 2006; 27:1822-6.
16. Ertekin V, Selimoğlu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in Eastern Turkey. *Pediatr Int* 2005;47:640-4.
17. Ozalkaya E, Mir S, Sozeri B, Berdeli A, Mutlubas F, Cura A. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype-phenotype correlations in the Aegean Region of Turkey. *Rheumatol Int* 2011;31:779-84.
18. Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: Gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet* 2006;49:481-6.
19. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:473-83.
20. Demirkaya E, Tunca Y, Gok F, Ozen S, Gul D. A very frequent mutation and remarkable association of R761 with M694V mutations in Turkish familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:729-32.
21. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: Clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007;65:318-24.
22. Sema Yılmaz. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde böbrek tutulumu. *İst Tıp Fak Derg* 2009; 72: 71-4.