

Ailevi Akdeniz Ateşi Ön Tanısıyla Değerlendirilen Hastaların Klinik ve Genetik Yönden İncelenmesi

Evaluation of the Patients With the Diagnosis of Familial Mediterranean Fever in Clinical and Genetic Aspects

Fatmagül Başarşlan¹, Erhan Yengil², Bülent Gögebakan³

¹ Yrd.Doç.Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

² Yrd.Doç.Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

³ Yrd.Doç.Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Amaç: Hatay ilinde çocukluk çağında Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ön tanısıyla değerlendirilen hastaların klinik bulguları ile MEFV geninde saptanan mutasyonların sıklıklarını belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri polikliniğinde Ocak 2012-Ağustos 2012 tarihleri arasında FMF ön tanısıyla değerlendirilen hastalar alındı. Hastaların klinik ve genetik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 230 olgunun 98'i (%42,6) erkek, 132'i kız (%57,4); yaş ortalaması 7,27±3,38 yıl idi. 230 olgunun 173 (%75,2)'ünde mutasyon belirlenirken, 57 olguda (%24,8) mutasyon saptanmamıştır. Olgularda görülen şikayetlerin sıklıkları; %52,2'sinde karın ağrısı, %22,2'sinde karın ağrısı ve ateş, %11,3'ünde ateş, %8,3'ünde karın ağrısı, ateş ve eklem ağrısı, %4,8'inde eklem ağrısı, %0,4'ünde kusma olup %0,9'da diğer diye tanımladığımız şikayetler mevcuttu. En yaygın mutasyonlar sırasıyla: R202Q (%30,4), E148Q (%16,1), M694V (%10,4), M680I(G/C) (%6,1), V726A (%3), P706P (%2,2), P124P (%1,7), A744S (%1,3) olup, M694I (%0,9), L110L (%0,4), K695R (%0,4), S703S (%0,4), M680I(G/A) (%0,4) mutasyonları daha nadir olarak bulunmuştur. Tek nükleotid değişimleri ise G138G (%55,7), A165A (%55,7) oranında bulunmuştur.

Sonuç: Hatay bölgesinde yaptığımız bu çalışmada eş anlamlı nükleotid değişimlerinin (G138G, A165A) oranı yüksek bulunmuştur. Ayrıca R202Q ve E148Q ülkemizdeki diğer verilerden yüksek bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, klinik, MEFV geni.

Abstract

Objective: Aim of the study is to evaluate the patients with pre-diagnosis of FMF in childhood in aspect of clinical findings and to determine the frequency of mutations in the MEFV gene in the province of Hatay.

Materials and Method: The study included patients with the pre-diagnosis of FMF at Pediatric outpatient clinic of Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, between January 2012-August 2012. The clinical and genetic results of the patients were evaluated retrospectively.

Results: Among 230 patients included in the study, 98 (42.6%) were male and 132 (57.4%) were female; the mean age was 7,27±3,38 years. Mutation was detected for 173 (75,2%) of 230 patients. Besides, 57 patients (24,8%) had no mutation. Frequency of complaints observed in cases was abdominal pain in 52.2%, abdominal pain and fever in 22.2%, fever in 11.3%, abdominal pain, fever and joint pain in 8.3%, only joint pain in 4.8%, vomiting in 0.4% and as described the other complaints in 0.9% of the patients; respectively. The most common mutations in a row were: R202Q (30.4%), E148Q (16.1%), M694V (10.4%), M680I (G/C) (6.1%), V726A (3%), P706P (2.2%), P124P (1.7%), A744S (1.3%), and whereas, M694I (0.9%), L110L (0.4%), K695R (0.4%), S703S (0.4%), M680I (G/A) (0.4%) mutations were found to be rare. The single nucleotide changes such as G138G, A165A were at the rate of 55.7% and 55.7%; respectively.

Conclusion: In the study carried out in Hatay, it is found that the ratio of simultaneous nucleotide changes (G138G, A165A) was high. In addition, E148Q, R202Q were found to be higher than other data of our country.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, MEFV gene.

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever; FMF), tekrarlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1). Bu hastalık Akdeniz bölgesinde sıklıkla görülmekte olup; başlıca Türk, Yahudi, Arap ve Ermeni popülasyonunu etkiler (2).

Türkiye, dünyada FMF hastalarının en fazla olduğu ülkedir (3). Anadolu'da FMF sıklığı 1/400-1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 kadar sıklıktır (1,2). FMF'in karakteristik klinik bulguları, tekrarlayan kısa süreli ateş ile birlikte, karın, eklem ve göğüs ağrıları, eritem benzeri deri lezyonlarıdır. Amiloidoz, hastalığın en önemli ve hayati tehdit eden komplikasyonudur (4).

Bu hastalıktan sorumlu tutulan MEFV (MEditerranean FeVer) geni, 16. kromozomun kısa kolunda yer almakta ve 10 ekzondan oluşmaktadır. Bu gen pirin adı verilen 781 aminoasitli proteini kodlamaktadır. Bu protein nötrofil ve monositlerde eksprese edilmekte ve enflamatuar cevapta rol oynadığı bildirilmektedir (1). 1997 yılından itibaren bu gende hastalıkla ilgili mutasyonlar tanımlanmaya başlamıştır (5). Literatürde bugüne kadar MEFV geninde 100'den fazla mutasyon tanımlanmış, mutasyonların sayısı ve çeşidinin toplumlar arasında değişiklik gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir (6,7). FMF'li hastaların %74'ünde belirlenen mutasyonlar; ekzon 2 bölgesinde E148Q ve ekzon 10 bölgesinde M694V, V726A, M680I, M694I olarak bildirilmiştir (8,9).

Bu çalışmada, Hatay ilinde çocukluk çağında FMF ön tanısıyla değerlendirilen hastaların klinik bulguları ile MEFV geninde saptanan mutasyonların sıklıklarını belirlemek ve sonuçların diğer ırkların verileri ile karşılaştırması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniği'nde Ocak 2012-Ağustos 2012 tarihleri arasında FMF ön tanısıyla değerlendirilen hastalar alındı. Hastaların klinik ve genetik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların dosya kayıtlarından ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı şikâyetlerinin sıklığı belirlendi. Tüm hastalarda DNA dizileme yöntemi ile MEFV genine ait ekzon 2 ve ekzon 10 mutasyon sıklıkları belirlendi.

Olgulardan EDTA'lı tüplere 3 ml periferik kan alınarak, RTA Genomik DNA İzolasyon Kiti

(GEPOSB RTA, Kocaeli, Türkiye) kullanılarak, üretici firmanın direktifleri doğrultusunda, DNA elde edildi. GML Seq Finder Sequencing System MEFV kiti (GEPOSB RTA, Kocaeli, Türkiye) kullanılarak MEFV geninin ekzon 2 ve 10. bölgeleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle üretici firmanın direktifleri doğrultusunda çoğaltıldı. Elde edilen PCR ürünleri ExoSAP-IT (GML A.G., Wallerau, İsviçre) ile muamele edildikten sonra BigDye Terminator version 3.1 cycle sequencing (Applied Biosystems, Warrington, İngiltere) kiti kullanılarak DNA dizi analizi PCR'si yapıldı. Bu ürünler otomatik kapiller DNA dizi analizi cihazı (ABI-310 Gene Analyser, Applied Biosystems) kullanılarak analiz edildi. Elde edilen sonuçlar SeqScape 2.7 programı kullanılarak mutasyonlar belirlendi.

İstatistiksel değerlendirmeler için Statistical Program for Social Science (SPSS) for Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılım yönünden Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. İstatistiksel değerlendirmede veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak özetlendi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile, gruplar arasında ortancaların farkı Mann-Whitney U testi ile incelendi. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

FMF ön tanısı ile başvuran 230 olgunun 98'i (%42,6) erkek, 132'i kız (%57,4) idi ($p:0.025$). Yaş ortalaması erkeklerin $7,06 \pm 3,49$ yıl (min:1, max:16), kızların $7,43 \pm 3,30$ (min:1, max:16) yıl olup birbirine benzemektedir ($p:0.303$). Total yaş ortalaması $7,27 \pm 3,38$ yıl olarak bulundu.

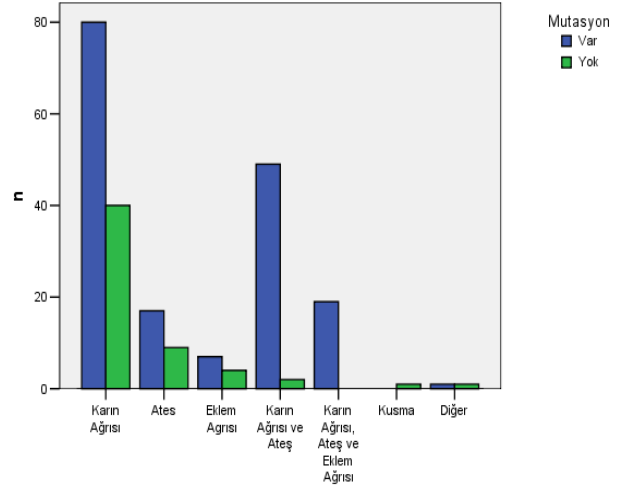
230 olgunun 173 (%75,2)'ünde mutasyon belirlenirken, 57 olguda (%24,8) mutasyon saptanmamıştır. Mutasyon tespit edilen olguların yaş ortalaması $6,98 \pm 3,39$, mutasyon saptanmayan olguların yaş ortalaması $8,15 \pm 3,32$ olarak bulundu ($p:0,024$). Çalışmada olgularda görülen şikâyetlerin sıklıkları; %52,2'sinde karın ağrısı, %22,2'sinde karın ağrısı ve ateş, %11,3'ünde ateş, %8,3'ünde karın ağrısı, ateş ve eklem ağrısı, %4,8'inde eklem ağrısı, %0,4'ünde kusma olup %0,9'da diğer diye tanımladığımız şikâyetler mevcuttu. Olguların şikâyetleri ve mutasyon durumları ile ilişkisi değerlendirildiğinde; sadece karın ağrısı olan olguların %66,7'sinde, sadece ateşi olan olguların %65,4'ünde, sadece eklem ağrısı olan olguların %63,6'sında, karın ağrısı ve ateşi olanların %96,1'inde, karın ağrısı, eklem ağrısı ve ateşi

olanların %100'ünde mutasyon olduğu saptanmıştır. Olguların şikayetleri ve mutasyon durumu arasındaki ilişki grafik 1'de gösterilmiştir. Exon 2 bölgesinde mutasyon olan olguların %89,8'inde (n:141) karın ağrısı, ateş ve eklem ağrısı şikayetleri bir arada görülmezken; %10,2'sinde (n:16) bu şikayetler bir arada görülmekteydi (p:0.120). Exon 10 bölgesinde mutasyon olan olguların %80'inde (n:44) karın ağrısı, ateş ve eklem ağrısı şikayetleri bir arada görülmezken, %20'sinde (n:11) bu üç şikayetin bir arada görüldüğü saptandı (p:0.0001).

En yaygın mutasyonlar sırasıyla; R202Q (%30,4), E148Q (%16,1), M694V (%10,4), M680I(G/C) (%6,1), V726A (%3), P706P (%2,2), P124P (%1,7), A744S (%1,3) olup, M694I (%0,9), L110L (%0,4), K695R (%0,4), S703S (%0,4), M680I(G/A) (%0,4) mutasyonları daha nadir olarak bulunmuştur. Tek nükleotid değişimleri ise G138G (%55,7), A165A (%55,7) oranında bulunmuştur. Toplam 230 örnekte 13

farklı mutasyon saptanmıştır. Olgulardaki mutasyonlar ve allel sıklıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Grafik 1: Başvuru şikayeti ile mutasyon varlığı arasındaki ilişki.



Tablo 1. Mutasyonlar ve Allel Sıklıkları

	TAŞINAN MUTASYON	Hasta Sayısı n(%)
Heterezigot mutasyon (1 allelde mutasyon)	E148Q/-	22
	P124P/-	4
	M680I(G/C)-	1
	M680I(G/A)-	1
	A744S/-	3
	V726A/-	3
	P706P/-	3
	K695R/-	1
	Homozigot mutasyon (Aynı 2 allelde mutasyon)	E148Q/E148Q
A744S/A744S		1
M694I/M694I		1
Bileşik Heterezigot (Farklı 2 allelde mutasyon)	G138G/A165A	33
	E148Q/P706P	1
	M680I(G/C)/V726A	2
Bileşik Homozigot	G138G/A165A	3
Farklı 3 allelde mutasyon	E148Q/G138G/A165A	7
	E148Q/ M694I/V726A	1
	G138G/A165A/ R202Q	46
	G138G/A165A/M694V	4
	G138G/A165A/ M680I(G/C)	10
	G138G/A165A/ V726A	1
	G138G/A165A/ P706P	1
Farklı 4 ve üzeri allelde mutasyon	G138G/A165A/ R202Q/ E148Q	3
	G138G/A165A/ R202Q/ M694V	17
	G138G/A165A/ R202Q/ M680I(G/C)	1
	G138G/A165A/ R202Q/ E148Q/ M694V	1
	G138G/A165A/ R202Q/ M694V/L110L	1
Mutasyon Saptananların toplamı		173 (%75.2)
Mutasyon Saptanmayan		57 (%24.8)

Tartışma

FMF; Yahudi, Ermeni, Arap ve Türklerden oluşan etnik nüfusta, sık rastlanan, prevalansı yüksek, klinikte tanısı güçlkle konan sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. FMF genellikle 5-15 yaşları arasında klinik veren bir çocukluk çağı hastalığıdır (10). FMF'in her iki cinsiyeti de benzer oranlarda etkilediği birçok çalışma tarafından rapor edilmiştir. Türk FMF çalışma grubu FMF'li hastalarda erkek/kız oranını 1,2/1 olarak bildirirken (11), Düşünel ve arkadaşları erkek/kız oranını 1/1,3 olarak bildirmişlerdir (12). Çalışmada FMF ön tanısıyla başvuran olgularda kızların sayısı erkeklerden fazla bulunmuştur.

FMF'nin klinik belirtileri arasında karın ağrısı en sık görülen semptomlardan birisidir. Ateş, atak sırasında genellikle 38°C ve üzerinde olup 12-72 saat sürer. Ataklar hafif seyirli ise ateş fark edilmeyebilir. Ateş atakta tek bulgu olarak da karşımıza çıkabilir (10). Artrit sıklıkla alt ekstremitenin büyük eklemlerinin etkilendiği, kısa süreli, hasar oluşturmadan kendiliğinden iyileşen, akut monoartrit şeklindedir (10). Plöreziye bağlı genellikle tek taraflı, solunumu güçleştiren, göğüs ağrısı olur (10). Türk FMF çalışma grubu klinik bulguları karın ağrısı (%93,7), ateş (%92,5), artrit (%47,4), göğüs ağrısı (%31,2), myalji (%39,6) ve erizipel benzeri döküntü (%20,9) şeklinde bulmuşlardır (11). Araplar en sık semptom olarak ateş (%100), karın ağrısı (%82), göğüs ağrısı (%43) ve artrit (%37) saptamışlardır (13). Yahudilerde en sık semptomlar sırasıyla ateş (%100), karın ağrısı (%95), artrit (%77), erizipel benzeri döküntü (%46) ve plörittir (%40) (14). Ermenilerde yine en sık semptom ateş (%100), karın ağrısı (%96), göğüs ağrısı (%87) ve artrit (%37) şeklinde bildirilmiştir (15). Çalışmada, Türk FMF çalışma grubuyla benzer şekilde en sık semptomlar sırasıyla karın ağrısı, ateş ve eklem ağrısı olmuştur.

Genetik mutasyonların klinik seyir üzerinde etkilerini değerlendiren çalışmalar literatürde mevcuttur (12, 16). Düşünel ve ark 102 FMF'li olguda genotip-fenotip korelasyonunu incelemişler ve M694V mutasyonu homozigot olan olguların, amiloidoz ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (12). Çalışmamızda klinikte üç semptom birlikte görülen olgularda, ekzon 10 bölgesinde mutasyon oranının yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışma; bu açıdan klinikte semptom sayısı atıkça, mutasyon olasılığının da arttığını düşündürmektedir. Ancak yine de bu açıdan daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda Türk FMF hastalarında en sık mutasyonlar M694V, M680I, V726A, M694I olarak bildirilmiştir (11). Dündar ve arkadaşları İç Anadolu'da geniş bir seride yaptıkları çalışmada M694V %14,68, M680I (G/C) %7,62, E148Q %5,15 ve V726A %4,76 allel sıklığı bildirmişlerdir (17). Doğan ve arkadaşları çalışmalarında FMF ön tanılı hastalarda M694V %42,05, E148Q %19,27, M680I (G/C) %16,71, V726A %9,30 allel sıklığı bildirmişlerdir (18). Ege Bölgesi'nde yapılan bir çalışmada M694V %16,86, E148Q %5,96, M680I (G/C) %5,30, V726A %3,57 allel sıklığı bildirmişlerdir (19). Suriye'de 153 FMF hastasında yapılan bir çalışmada en sık görülen mutasyonlar sırasıyla M694V (%36,5), V726A (%15,2), E148Q (%14,5), M680I (G/C) (%13,2) ve M694I (%10,2) olarak bildirilmiştir (8). Araplarda yapılan bir çalışmada en sık görülen MEFV gen mutasyonu M694V (%20) daha sonra sırasıyla V726A (%14), M694I (%12), M680I (%7), E148Q (%6) olarak bildirilmiştir (9). Bu çalışmadaki en sık mutasyonlar sırasıyla E148Q %16,1, M694V %10,4, M680IG/C %6,1, V726A %3 olarak bulunmuştur. M694V, M680IG/C, V726A mutasyonlarının çalışmamızdaki oranları ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzerdir.

Literatürde İtalyanlarda E148Q %18 (9), Özcan ve arkadaşlarının E148Q mutasyon sıklığı çalışmalarında %13,6 olarak bildirilmiştir (20). E148Q'nin bulunması hafif FMF semptomlarına yol açmakta ve hastalık başlangıcı daha geç olmaktadır (20). Çalışmada da E148Q sıklığı Doğan ve arkadaşlarının (18) çalışmasıyla uyumlu bulunmuştur.

Yigit ve arkadaşları, Türk popülasyonunda MEFV geninde ekzon 2 bölgesinde R202Q polimorfizminin FMF ile ilişkisini incelemişler ve %59,6 heterozigot, %14,7 homozigot olarak bulmuşlardır (21). Giaglis ve arkadaşları, Yunan popülasyonunda FMF hastalarında R202Q polimorfizmini homozigot %9,2, sağlıklı bireylerde %0,7 olarak bulmuşlardır (22). Bu iki çalışma R202Q homozigot polimorfizminin hastalıkla ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Gürkan ve arkadaşları homozigot R202Q olan hastada eş anlamlı nükleotid değişikliklerini homozigot tesbit etmişler ve bu birlikteliğin FMF fenotipi ile ilişkilendirilmesi için daha fazla MEFV gen bölgelerinin incelenmesi gerektiğini iddia etmişlerdir (23). Yapılan çalışmada R202Q %30,4, %26,1 heterozigot, %4,3 homozigot olarak bulunmuştur.

Gürkan ve arkadaşları; Trakya bölgesinde yaptıkları çalışmada, hassas bir genetik analiz metodu kullanmışlar ve ekson 2 bölgesinde tek nükleotid değişimlerini saptamışlar; G138G, A165A, D202D gibi aminoasit yapısında değişiklik oluşturmayan eş anlamlı nükleotid değişimlerini saptamışlardır (23). Çalışmalarında fenotip genotip yönünden ekson 2 gen bölgesinde eş anlamlı nükleotid değişimlerinin ilişkisini açıklamak için daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (23). Gerçekleştirilen çalışmada da G138G ve A165A tek nükleotid değişimleri yüksek oranda bulunmuştur.

Sonuç olarak Hatay bölgesinde yapılan bu çalışmada eş anlamlı nükleotid değişimlerinin (G138G, A165A) oranı yüksek bulunmuştur. Ayrıca R202Q ve E148Q ülkemizdeki diğer verilerden yüksek bulunmuştur. Bu bulguların Hatay bölgesinin etnik farklılığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Bu mutasyonların FMF'in kliniği ile ilişkisi açısından daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu aşıkardır.

Kaynaklar

1. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1447-53.
2. Yilmaz E, Ozen S, Balcı B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9(7):553-5.
3. Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, Gunes, F, Akyurek O, Ozbek M, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int* 2010;30(7):911-5.
4. Livhen A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1879-85.
5. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17(1):25-31.
6. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18(9):853-9.
7. Erken E. Ailevi Akdeniz ateşinin genetiği ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):9-11.
8. Jarjour RA. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep* 2010;37(1):1-5.
9. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9(7):473-83.
10. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351(9103):659-64.
11. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.
12. Düşünnel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dundar M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int* 2008;50(2):208-12.
13. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996;155(7):540-4.
14. 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(2):227-53.
15. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;53(6):453-62.
16. Caglayan AO, Demiryilmaz F, Ozyazgan I, Gumus H. MEFV gene compound heterozygous mutations in familial Mediterranean fever phenotype: a retrospective clinical and molecular study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2520-3.
17. Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep* 2011;38(8):5065-9.
18. Doğan HO, Koca Y, Erden G, Karaaslan Y, Bozat H. Evaluating MEFV mutation frequency in Turkish familial Mediterranean fever suspected patients and gender correlation: a retrospective study. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):6193-6.
19. Ülgenalp A. DEGETAM'a Yönlendirilen Hastalardaki MEFV Geni Mutasyonlarının Dağılımı Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Dergisi 2009;23(2):53-8.
20. Gunel OA, Sayın DB, Mısırlıoğlu ED, Güliter S, Yakaryılmaz F, Ensari C. The spectrum of FMF mutations and genotypes in the referrals to molecular genetic laboratory at Kırıkkale University in Turkey. *Mol Biol Rep* 2009;36(4):757-60.
21. Yiğit S, Karakuş N, Taşlıyurt T, Kaya S, Bozkurt N, Kısacık B. Significance of MEFV gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. *Gene* 2012;506(1):43-5.
22. 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(5): 458-67.
23. Gürkan H, Özkayın N, Tabakçioğlu K, Algüneş C. MEFV Gene Exon 2 and Exon 10 gene region

Smyrna Tıp Dergisi 6

mutations of Familial Mediterranean Fever Patients
in Trakya Population. Trakya Üniversitesi Tıp
Fakültesi Dergisi 2010;27(1):37-43.

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Fatmagül Başarslan
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
31100 Hatay/Türkiye
Tel: +90.326.2291000
e-mail: fatmagulbasarslan@hotmail.com