

## Familial Mediterranean fever (FMF) in Iran

Salehzadeh F<sup>1\*</sup>, Eslami M<sup>2</sup>

1. Department of Pediatric Rheumatology, Bouali Children's Hospital, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2. General practitioner, Bouali Children's Hospital, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

\* *Corresponding author.* Tel: +984533717485 Fax: +984533721199 E-mail: F.Salehzadeh@arums.ac.ir

Received: Apr 11, 2015 Accepted: Oct 03, 2015

### ABSTRACT

**Background & objectives:** FMF is an auto-inflammatory and hereditary periodic disorder. The symptoms can occur in more than 80% during the first decade of life. With regard to high prevalence of FMF in northwest of Iran, this study was conducted to introduce especial features of FMF in this area.

**Methods:** This is a descriptive study performed on 403 patients with diagnosis of FMF according to the Tel-Hashomer criteria. Information obtained from patients' file and entered in the questionnaire. Data analyzed by SPSS v20 using simple descriptive statistical analysis.

**Results:** In this study 228 (56.6%) patients were male, and the mean age of patients was 21.03 years. The common symptoms were abdominal pain in 93.3% and fever in 88.1% of patients. Abdominal pain was the main complaint (49.6%), the average duration of pain was  $43.3 \pm 34.5$  hours and the average attack-free period was  $36.5 \pm 29.6$  days. 15.1% of patients had positive family history and 12.7% had history of appendectomy. Delayed diagnosis was more than three years in 52.3% of patients. Genetic analysis has been done in 239 patients in which 21.33% had no mutations, 39.7% were compound heterozygous genotype, 25.52% heterozygote and 13.38% had compound homozygous mutations. The most common mutations were M694V/V726A (10.46%) and the most common alleles were M694V (20.9%) and V726A (12.7%). The M694V-V726A genotype (12.7%) was the most common combined mutations in male and the common mutations in female was M694V/M694V (10.4%). Among the patients with abdominal pain M694V/V726A (12.5%) was more common. The genotypes of M680I/V726A (13.9%), M694/V726A and M694V/R761H (16.7%) and the M694V/M694V (33.3%) had the common mutations in patients with fever, chest pain and joint symptoms respectively.

**Conclusion:** First decade is usual age to presentation of FMF. M694V is the most common mutation and M694V-V726A is the common compound heterozygous mutation. MEFV mutations in this study are similar to Arabs results. It seems that clinical criteria still are the best way in diagnosis of FMF in spite of the fact that erysipelas like skin rash is not common as a clinical criteria in this area.

**Keywords:** Familial Mediterranean fever; MEFV Gene; FMF; Iran.

## سیمای تب مدیترانه ای فامیلی در ایران

فرهاد صالح زاده<sup>۱\*</sup>، مرتضی اسلامی<sup>۲</sup>

۱. مرکز آموزشی درمانی بیمارستان بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. پزشکی عمومی، مرکز آموزشی درمانی بیمارستان بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۷۱۷۴۸۵ - فاکس: ۰۴۵۳۳۷۲۱۱۹۹ - پست الکترونیک: f.salehzadeh@arums.ac.ir

### چکیده

**زمینه و هدف:** تب مدیترانه ای فامیلی (FMF) یک بیماری خودالتهاپی و عودکننده است که الگوی توارثی اتوزومال مغلوب دارد. علایم این بیماری می‌تواند در بیش از ۸۰ درصد در دهه اول زندگی بروز کند. هدف از مطالعه حاضر معرفی FMF به عنوان یک بیماری شایع با ویژگی های خاص در این منطقه است.

**روش کار:** این مطالعه از نوع مطالعه توصیفی می‌باشد. در این مطالعه اطلاعات پرونده ۴۲۲ بیمار که بر اساس معیارهای تل- هاشومر مبتلا به FMF بودند، مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت ۴۰۳ بیمار وارد مطالعه شدند. اطلاعات بیماران در فرم های طراحی شده محقق وارد شد. تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS-20 و با استفاده از روش های آمار توصیفی صورت گرفت.

**یافته ها:** در این مطالعه ۱۷۵ بیمار مونث (۴۳/۴٪) و ۲۲۸ بیمار مذکر (۵۶/۶٪) بودند. میانگین سنی بیماران ۲۱/۰۳ سال بود. در بررسی علایم بالینی درد شکم در ۹۳/۳٪ و تب در ۸۸/۱٪ بیماران دیده شد. درد شکم مهمترین شکایت بیماران بود (۴۹/۶٪). میانگین فاصله بین حملات ۳۶/۵±۲۹/۶ روز و میانگین مدت زمان طول هر حمله درد ۴۳/۳±۳۴/۵ ساعت بود. ۱۵/۱٪ بیماران سابقه فامیلی مثبت بیماری و ۱۲/۷٪ بیماران سابقه جراحی، آپاندکتومی را ذکر کردند. در ۵۲/۳٪ از بیماران تاخیر تشخیصی بیشتر از سه سال وجود داشت، آنالیز ژنی در ۲۳۹ نفر از بیماران انجام شده بود و ۲۱/۳۳٪ بدون جهش، ۳۹/۷٪ هتروزیگوت مرکب، ۲۵/۵۲٪ هتروزیگوت و ۱۳/۳۸٪ هموزیگوت بودند. ژنوتیپ M694V/V726A (۱۰/۴۶٪) و موتاسیون های M694V (۲۰/۹٪) و V726A (۱۲/۷٪) بیشترین فراوانی را داشتند. شایع ترین ژنوتیپ در مردان M694V-V726 (۱۲/۷٪) و در زنان M694V/M694V (۱۰/۴٪) بود. در بیماران با شکایت درد شکم ژنوتیپ M694V/V726A (۱۲/۵٪)، با شکایت تب ژنوتیپ M680I/V726A (۱۳/۹٪) و با درد سینه ژنوتیپ های V726A/M694V و R761H/M694V با ۱۶/۷٪ دیده شد و ژنوتیپ M694V/M694V (۳۳/۳٪) با شکایت درد مفصل شایع تر بودند. ضایعه پوستی باد سرخ مانند فقط در دو بیمار وجود داشت.

**نتیجه گیری:** شایع ترین سن تظاهر بیماری دهه اول زندگی بود. M694V شایع ترین جهش در بین بیماران و M694V-V726A شایع ترین ژنوتیپ مرکب بود. موتاسیون ژنتیکی در این مطالعه بیشتر شبیه نژاد عرب بود. هرچند ضایعه پوستی شبه باد سرخ در این بیماران شایع نبود. کرایتریای بالینی هنوز بهترین روش برای تشخیص بیماری است.

**واژه های کلیدی:** تب مدیترانه ای فامیلی، FMF، ژن MEFV، ایران

دریافت: ۹۴/۱/۲۲ پذیرش: ۹۴/۷/۱۱

### مقدمه

تب مدیترانه ای فامیلی یا FMF<sup>۱</sup> یک بیماری ارثی اتوزوم مغلوب است (۱،۲). این بیماری عمدتاً در میان جمعیت های مدیترانه ای (یهودی ها، اعراب، ترک ها و

ارامنه) شایع می‌باشد (۳). FMF با تب راجعه و التهاب غشاهای سرورزی مشخص می‌گردد که منجر به درد شکم، درد مفاصل و دردهای سینه ای می‌شود (۱،۳). مهمترین عارضه بیماری FMF آمیلویدوز است که در نهایت به از کار افتادن کلیه ها منجر می‌گردد (۴).

<sup>۱</sup> Familial Mediterranean fever

## تظاهرات بالینی

تب راجعه در اوایل کودکی ممکن است تنها تظاهر تب مدیترانه‌ای فامیلی باشد (۲). شروع بیماری قبل از ۲۰ سال در ۹۰ درصد موارد است و در ۶۰ درصد از موارد، سن شروع کمتر از ۱۰ سال است. معمولاً دوره‌های درد ۷۲-۱۲ ساعت طول می‌کشد و وقوع حملات غیرقابل پیش‌بینی می‌باشد (۹). معمولاً اوج حمله در ۱۲ ساعت اول می‌باشد (۷). زمان بین دو حمله از چند روز تا چندماه متفاوت است و ماهیت محدود بیماری دوره‌های بدون درد را ایجاد می‌کند. بیماران در دوره‌های رهایی از حمله یک زندگی کاملاً طبیعی دارند. در بعضی مطالعات بیماران یک عامل آغازگر را درست قبل از ایجاد حملات توصیف کرده‌اند، مثل ترومای خفیف، فعالیت بدنی، استرس روحی، عادت ماهیانه و یا حاملگی (۷،۹). نزدیک به ۵۰ درصد مبتلایان درد مفصلی را در طول حملات تجربه می‌کنند.

حملهٔ تیپیک آرتریت FMF یک مونوآرتریت حاد خودمحدودشونده است که می‌تواند به علت شدیدبودن یا شروع حاد، آرتریت نقرسی را تقلید کند. مونوآرتریت مزمن می‌تواند تنها تظاهر FMF باشد (۱۷-۱۹). سندرم میالژی و تب سرکش PFMS دردهای عضلانی شدید و ناتوان‌کننده‌ای می‌باشند که با تب طول کشیده، افزایش (ESR)، لکوستیوز و افزایش گلبول‌های سفید خون (WBC) همراه می‌باشد. معمولاً ۶ تا ۸ هفته طول می‌کشد و به درمان با پردنیزولون پاسخ می‌دهد (۲۰،۲۱).

میالژی ممکن است عارضه‌ای از خودکلیشی‌سین باشد، اما موارد گزارش شده نادر هستند. وقوع PFMS در FMF بیشتر با جهش M694V همراهی دارد (۲۲). حدود ۴۵ درصد از بیماران FMF حملات پلور را تجربه کرده‌اند (۲۳). شیوع پلوریت در مطالعات دیگر بین ۸۰-۲۰ درصد، متفاوت گزارش شده است. افیوژن پلور گاهاً ایجاد می‌شود (۷). پریکاردیت، میوکاردیت و آمیلوئیدوز قلبی تظاهرات قلبی

علایم این بیماری می‌تواند در ۱۰ سال اول زندگی بروز کند و بر اساس آخرین آمارها بیش از ۸۰ درصد بیماران، علایم این بیماری را در دوران کودکی و نوجوانی نشان می‌دهند (۵). FMF بیماری با محدودیت نژادی خاص است که عمدتاً در جمعیت‌هایی که در منطقه مدیترانه زندگی می‌کنند دیده می‌شود، به ویژه یهودیان شمال آفریقا، ارمنه، ترک‌ها و اعراب (۶). بیشترین شیوع بیماری در میان «یهودیان سفاردی» و در میان ارمنی‌ها گزارش شده است. در جمعیت بزرگسال مبتلا به FMF بنظر می‌رسد بیماری در مردان شایع‌تر باشد و یک نسبت شیوع ۱/۵ تا ۲ برابری گزارش شده است (۷). شیوع بیماری در سنین پایین و شیرخوارگی کم است (۸). شیوع FMF در خاورمیانه به طور تقریبی از یک در ۲۰۰۰ تا یک در ۱۰۰ بر حسب مطالعات مختلف متفاوت گزارش شده است (۹).

ژن مسئول بیماری MEFV نام دارد که محل آن در کروموزوم (۱۶ P13.3) تعیین شده است که سنتز پروتئینی به نام pyrin را کد می‌کند (۱۰). تاکنون بیش از ۳۰۰ جهش روی ژن MEFV شناخته شده است (۱۱). جهش M694V (شایع‌ترین جهش) بیشتر در یهودیان سفاردی یافت می‌شود، در حالی که فقط ۳۰٪ جمعیت عرب دارای این جهش هستند. ظهور این نوع جهش به صورت هموزیگوت به طور قابل توجهی در ارتباط با تظاهرات بالینی شدیدتری از FMF می‌باشد (۱۰،۱۲). این جهش با شروع بیماری در سن پایین‌تر و شیوع آرتریت و پیشرفت به سمت آمیلوئیدوز رابطه دارد (۱۳). در مطالعاتی، جهش E148Q با بیماری بالینی در ارتباط نبوده و فقط یک پلی مورفیسم خوش خیم در نظر گرفته می‌شود (۱۴،۱۵). یک مطالعه نشان می‌دهد که جهش P369S بعید است یک فرم کلاسیک از بیماری FMF را ایجاد کند (۱۶).

عروقی شایعی هستند که در FMF دیده می‌شوند (۲۵،۲۴). یافته‌های کلیوی غیر از آمیلوئیدوز در ۲۲ درصد از بیماران مبتلا به FMF گزارش شده است. این موارد شامل هماچوری موقت یا دائم، پروتئینوری، پیلونفریت حاد، نفریت بینابینی و گلوMERULONFRIT هستند (۲۶). بیماران FMF مستعد سندرم‌های واسکولیتی و گرفتاری کلیوی در زمینه این سندرم‌ها می‌باشند (۲۷).

در طول دوره FMF، یافته‌های پوستی اولیه شامل کبیر، اریتم منتشر در کف دست‌ها و پاها، ندول‌های جلدی، آنژیوادم، پیودرما و پدیده رینود ممکن است ایجاد شود. راش پوستی کلاسیک FMF یک راش اریتماتو شبیه به راش بادسرخ است. راش شبیه بادسرخ یک یافته پاتوگنومونیک در مبتلایان به FMF محسوب می‌شود. ظهور راش در FMF اغلب در مبتلایان هموزیگوت برای M694V شایع است (۱۷). گاهی راش شبیه بادسرخ و تب تنها علامت FMF هستند (۲۸). تورم حاد اسکروتوم در درصد کمی از پسران مبتلا به FMF بصورت التهاب دردناک بیضه گزارش شده است و در پسر بچه‌های نژاد عرب بعنوان یک تابلوی شایع FMF توصیف شده است (۲۹). علل ناباروری در بیماران مبتلا به FMF با جمعیت عمومی تفاوتی ندارد (۳۰). درمان با کلشی‌سین قدرت باروری را افزایش می‌دهد اما در بعضی موارد ممکن است آزواسپرمی یا الیگواسپرمی ایجاد شود (۳۰،۳۱). مننژیت اسپتیک راجعه به ندرت می‌تواند در FMF رخ دهد و این حملات راجعه پس از درمان با کلشی‌سین از بین می‌رود (۳۲).

تب مدیترانه‌ای فامیلی ممکن است با بیماری‌های التهابی سیستمیک مختلف از جمله واسکولیت‌ها نظیر بهجت پلوسی‌ارتریت ندوزا و هَنُوخ (۳۳) اسپوندیلوآرتریت‌ها (۲)، مولتیپل اسکلروز (۳۴،۳۵) و بیماری‌های التهابی رود (۳۶،۳۷) همراهی داشته باشد. در واقع واسکولیت ممکن است از ویژگی‌های ضروری تب مدیترانه‌ای فامیلی باشد (۳۳).

FMF از روی یافته‌های بالینی صورت می‌گیرد، «کرایترهای تل‌هاشومر» بعنوان «کرایتری‌های تشخیصی» در بیماران FMF توصیف شد. این کرایتری‌ها خصوصاً در مناطقی که احتمال FMF در آنها بالا است ارزش تشخیصی زیادی دارند.

یک روش تشخیصی دیگر توصیف شده در بیماران مشکوک به FMF، دادن کلشی‌سین و ارزیابی پاسخ درمانی به آن می‌باشد. کلشی‌سین به مدت ۶ ماه داده می‌شود و پاسخ بالینی ارزیابی می‌گردد (۳۸). هیچ تست آزمایشگاهی استاندارد اختصاصی برای FMF وجود ندارد، امروزه بررسی جهش ژنتیکی یک معیار آزمایشگاهی در تایید بیماری است، وجود دو موتاسیون هترو و یا همو بیانگر تشخیص قطعی FMF است (۳۹). افرادی که دارای جهش هموزیگوت M694V یا هتروزیگوت مرکب M694V و یکی دیگر از آلل‌های بیماری‌زا هستند، باید پس از تایید تشخیص کلشی‌سین دریافت کنند. کلشی‌سین باید در دوران بارداری نیز ادامه پیدا کند (۲).

### روش کار

این مطالعه از نوع بررسی سری موردی<sup>۱</sup> بیماران بود. جامعه آماری مطالعه حاضر شامل تمامی افراد مبتلا به تب مدیترانه‌ای خانوادگی مراجعه‌کننده به درمانگاه FMF بیمارستان بوعلی شهرستان اردبیل تا سال ۱۳۹۳ در یک دهه بود. در این مطالعه ۴۲ بیمار وارد مطالعه شدند، تمامی بیماران بر اساس معیارهای تل-هاشومر<sup>۲</sup> مبتلا به FMF بودند. از این تعداد ۱۹ بیمار به دلیل عدم رضایت و نداشتن امکان پیگیری از مطالعه خارج شدند و مطالعه تنها بر روی ۴۰۳ بیمار FMF انجام گرفت.

برای آنالیز داده‌ها از آزمون‌های توصیفی تحلیلی استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS-20 استفاده شد.

<sup>1</sup> Case Series

<sup>2</sup> Tel-Hashomer

معیار ورود وجود علائم بالینی بیماری FMF بر اساس معیارهای تل- هاشومر و یا داشتن موتاسیون ژنتیکی حداقل دو موتاسیون بوده است.

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۲۱/۰۳ سال بود. کوچکترین بیمار شرکت کننده در این مطالعه یک کودک دوساله بود، بزرگترین بیمار مورد مطالعه نیز ۷۶ ساله بود. میانگین سنی شروع علائم در بیماران ۹/۷۵ سال گزارش گردید. همچنین در این مطالعه سن کل بیماران به بازه‌های سنی ۱۰ ساله تقسیم‌بندی شد. شایع‌ترین بازه سنی بیماران مورد مطالعه کمتر از ۱۰ سالگی با ۱۲۸ مورد (۳۱/۸٪) بود. برتری با جنسیت مذکر ۲۲۸ بیمار (۵۶/۶٪) بود. ۳۳۳ نفر ساکن شهر، ۶۸ نفر ساکن روستا و ۲ نفر اهل کشور آذربایجان بودند. مهم‌ترین شکایتی که بیماران اظهار می‌داشتند درد شکم با ۲۰۰ مورد (۴۹/۶٪) بود، پس از آن نیز تب همراه با درد شکم با ۶۷ مورد (۱۶/۶٪) دومین شکایت اصلی بیماران بود. درد شکم در ۹۳/۳ درصد بیماران وجود داشته و شایع‌ترین علامت در میان بیماران بود. فراوانی سایر علائم بالینی در جدول ۱ نشان داده شده است.

### یافته‌ها

جدول ۲. فراوانی آلل‌ها

| Mutation                            | Genotype         | percent      | Number        |    |
|-------------------------------------|------------------|--------------|---------------|----|
| Heterozygote                        | E148Q            | 8.7          | 21            |    |
| N=61<br>(25.52%)                    | M694V            | 8.36         | 20            |    |
|                                     | V726A            | 2.5          | 6             |    |
|                                     | A744S            | 1.7          | 4             |    |
|                                     | M680I            | 2.1          | 5             |    |
|                                     | P396S            | 1.2          | 3             |    |
|                                     | R761H            | 0.84         | 2             |    |
|                                     | Homozygotes      | M694V-M694V  | 7.1           | 17 |
|                                     | N=32<br>(13.38%) | M680I- M680I | 2.92          | 7  |
|                                     |                  | E148Q-E148Q  | 0.84          | 2  |
|                                     |                  | M694I-M694I  | 0.84          | 2  |
| V726A- V726A                        |                  | 0.84         | 2             |    |
| P396S- P396S                        |                  | 0.42         | 1             |    |
| R761H- R761H                        |                  | 0.42         | 1             |    |
| Compound Heterozygote               |                  | M694V- V726A | 10.46         | 25 |
| N=95<br>(39.7%)                     |                  | E148Q- M694V | 2.96          | 7  |
|                                     |                  | M680I-V726A  | 6.27          | 15 |
|                                     |                  | R761H-M694V  | 2.5           | 6  |
|                                     | M680I-M694V      | 2.5          | 6             |    |
|                                     | R761H-E148Q      | 0.42         | 1             |    |
|                                     | V726A-R761H      | 2.5          | 6             |    |
|                                     | M694V-M694I      | 0.84         | 2             |    |
|                                     | M680I- R761H     | 2.5          | 6             |    |
|                                     | M680I-E148Q      | 0.84         | 2             |    |
|                                     | E148Q- P396S     | 2.96         | 7             |    |
|                                     | A744S- R761H     | 0.42         | 1             |    |
|                                     | E148Q- V726A     | 1.69         | 4             |    |
|                                     | K694R- V726A     | 0.42         | 1             |    |
|                                     | E148Q-A744S      | 0.42         | 1             |    |
|                                     | E148Q-m694I      | 1.27         | 3             |    |
| M694I-M680I                         | 0.42             | 1            |               |    |
| F497L- E148Q                        | 0.42             | 1            |               |    |
| Patient with no identified mutation |                  | 21.33        | 50            |    |
|                                     |                  |              | N=51 (21.33%) |    |

جدول ۱. فراوانی علائم بالینی بیماران

| Clinical symptoms | Number of Patients | Percent |
|-------------------|--------------------|---------|
| Abdominal Pain    | 376                | 93.3    |
| Fever             | 355                | 88.1    |
| Fatigue           | 282                | 70      |
| Anorexia          | 258                | 64      |
| Nausea            | 139                | 34.5    |
| Myalgia           | 118                | 29.3    |
| Vomiting          | 107                | 26.6    |
| Arthralgia        | 103                | 25.6    |
| Constipation      | 96                 | 23.8    |
| Chest Pain        | 72                 | 17.9    |
| Diarrhea          | 69                 | 17.1    |
| Vertigo           | 42                 | 10.4    |
| Dysuria           | 41                 | 10.2    |
| Headache          | 36                 | 8.9     |
| Arthritis         | 31                 | 7.7     |

پس از بررسی فراوانی هریک از جهش‌ها مشاهده شد که در انواع آلل همسان در افراد هموزیگوت بیمار جهش M694V-M694V شایع‌ترین فرم می‌باشد. در بیماران هموزیگوت غیرهمسان فرم

میانگین فواصل حملات در بیماران ۲۹/۶±۳۶/۵ روز و میانگین مدت زمان طول هر حمله درد

داد که شایع‌ترین جهش در میان جمعیت مورد مطالعه M694V در ۱۰۰ بیمار (۲۰/۹٪) می‌باشد. بررسی ژنوتیپ بیماران و ارتباط ژنوتیپ- فنوتیپ جهش‌های ژن MEFV به تفکیک بر اساس جنسیت، مهم‌ترین شکایت، سن بروز اولین حملات بیماری مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۳).

M694V-V726A شایع‌ترین فرم بود. در بررسی افراد هتروزیگوت مشاهده شد که شایع‌ترین جهش ژنی، ژن E148Q می‌باشد. در این مطالعه مشاهده شد که از ۲۳۹ بیمار مورد بررسی ۵۱ بیمار (۲۱/۳۳٪) فاقد جهش MEFV ژن بودند. نتایج نشان

جدول ۳. ارتباط ژنوتیپ و فنوتیپ بیماران

|  | Common combined Mutations                 | The Most common alleles |
|--|---|-------------------------|
| <b>Abdominal Pain</b><br>N=120                       | V726A-M694V<br>N=159(12.5%)               | M694V<br>N=47(19.6%)    |
| <b>Fever</b><br>N=36                                 | V726A-M680I<br>N=5(13.9%)                 | M694V<br>N=14(19.4%)    |
| <b>Chest Pain</b><br>N=12                            | V726A-M694V and R761H-M694V<br>N=2(16.7%) | M694V<br>N=7(29.2%)     |
| <b>Joint Pain</b><br>N=6                             | M694V-M694V<br>N=2(33.3%)                 | M694V<br>N=6(50%)       |
| <b>Patients With Positive Family History</b><br>N=38 | V726A-M694V<br>N=10(26.3%)                | M694V<br>N=25(32.9%)    |
| <b>Age at FMF Onset 1 to 10 Years</b><br>N=156       | M694V-M694V<br>N=11(7.1%)                 | M694V<br>N=58(18.1%)    |
| <b>Age at FMF Onset 10 to 20 Years</b><br>N=41       | V726A-M694V<br>N=5(12.2%)                 | M694V<br>N=19(23.2%)    |
| <b>Age at FMF Onset After 20 Years</b><br>N= 42      | V726A-M694V<br>N=10(23.8%)                | M694V<br>N=25(29.8%)    |
| <b>Male</b><br>N=134                                 | V726A-M694V<br>N=17(12.7%)                | M694V<br>N=49(18.3%)    |
| <b>Female</b><br>N=106                               | M694V-M694V<br>N=11(10.4%)                | M694V<br>N=52(24.5%)    |

دوز دریافتی کلشی سین بیماران نشان داد که ۱۵۶مورد ۱ mg (۳۸/۷) روزانه، ۱۲۸ مورد (۳۱/۸٪) ۰/۵ mg هر ۱۲ ساعت، ۳۲ مورد (۷/۹٪) ۱ mg هر ۱۲ ساعت، ۱۵ مورد (۳/۷٪) ۰/۵ mg هر ۸ ساعت، ۱۹ مورد (۴/۷٪) ۰/۵ mg روزانه و ۵۳ مورد (۱۳/۲٪) درمان نامنظم یا خودسرانه داشته‌اند.

در این مطالعه ارزیابی پاسخ به درمان با کلشی سین بر روی ۳۱۹ بیمار انجام شد و ۲۸۷ مورد (۸۹/۹٪) پاسخ‌دهی خوب، ۲۳مورد (۷/۲٪) پاسخ‌دهی متوسط و ۹ مورد (۲/۹٪) پاسخ‌دهی ضعیف داشتند. ۸۴ مورد از بیماران به دلیل عدم تکمیل دوره درمان یا ناقص بودن پرونده ارزیابی نشده تلقی شدند.

عوارض احتمالی داروهای تجویز شده نیز مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که شایع‌ترین عارضه در بین بیماران اسهال بوده که در ۱۹ مورد

در بین بیماران مرد جهش M694V با ۱۸/۳ درصد و در بین زنان جهش M694V با ۲۴/۵ درصد شایع‌ترین جهش‌ها بودند. در بین مبتلایان به FMF که با شکایت درد شکم مراجعه کرده بودند مشاهده شد که جهش M694V با ۱۹/۶ درصد، جهش V726A با ۱۱/۳ درصد و جهش E148Q با ۱۰/۸ درصد شایع‌ترین جهش‌ها بودند. در بیماران FMF که با شکایت اصلی تب مراجعه کرده بودند، جهش M694V با ۱۹/۴ درصد، جهش V726A با ۱۸/۱ درصد و جهش E148Q با ۱۳/۳ درصد شایع‌ترین جهش‌ها بودند. ارتباط بین ژنوتیپ با درد سینه، درد مفاصل، سن شروع علائم در جدول ۳ نشان داده شده است. در رابطه با فاصله زمانی بین شروع علائم و زمان تشخیص بیماری در ۲۰۷ مورد (۵۲/۳٪) از بیماران فاصله زمانی سه سال و بیشتر ذکر شده بود.

(۴/۷٪) ثبت شده بود. در دو مورد از بیماران مورد مطالعه ضایعه پوستی شبیه باد سرخ دیده شد که حاکی از نادر بودن این علامت در بین بیماران بود. همچنین دو خواهر با هیپاتیت و اسیت شدید که هموزیگوت برای ژن M694V بودند، در سری بیماران مورد مطالعه وجود داشت.

### بحث

در مطالعه ایلماز<sup>۱</sup> و همکاران (۴۰)، بنیادی و همکاران (۴۱) و اسماعیلی و همکاران (۴۲) مشاهده شد که نسبت مرد به زن بالا بوده است. در مطالعه ساکسن<sup>۲</sup> و همکاران (۴۳) و بالکی<sup>۳</sup> و همکاران (۴۴) میانگین سنی بیماران در دهه دوم زندگی بود. در مطالعه ایلماز و همکاران (۴۰) مشاهده شد که تب در ۹۰ درصد بیماران، درد شکم در ۹۵ درصد بیماران، آرتریت در ۳۳ درصد، درد سینه در ۳۱ درصد، پروتئینوری در ۳۱ درصد و آپاندکتومی در ۱۹ درصد بیماران وجود داشت. در مطالعه مانا<sup>۴</sup> و همکاران (۴۵) از ۲۲۹ بیمار مورد بررسی ۱۱۴ مرد و ۱۱۵ زن بوده و جهش ژنی در ۶۸ درصد بیماران وجود داشت. همچنین تب بالا در ۹۴ درصد، درد شکم در ۸۳ درصد، درد سینه در ۳۷ درصد بیماران وجود داشته است. در مطالعه ابراهیمی و همکاران (۴۶) از مجموع یافته‌های بالینی تب در ۷۸ درصد، علائم پلوریت در ۵۹ درصد، علائم پریتونیتی در ۹۵ درصد، آرتریت در ۳۲ درصد، آرترالژی در ۶۰ درصد، راش‌های شبیه باد سرخ در ۲۳ درصد و واسکولیت در ۸ درصد بیماران گزارش شده است. در مطالعه دونداز<sup>۵</sup> و همکاران (۴۷) که بر روی ۲۰۶۷ بیمار مبتلا به FMF انجام شد، مشاهده گردید

۴۹/۶٪ بیماران فاقد جهش MEFV ژن، ۲۶/۴۱ درصد دارای جهش هتروزیگوت، ۱۵/۲۹ درصد دارای ژنوتیپ کامپاند<sup>۶</sup> و ۸/۶۰ درصد دارای جهش هموزیگوت بودند. در مطالعه بالکی و همکاران (۴۴) که بر روی ۲۵ بیمار مبتلا FMF و بر روی ۴ جهش ژنی شایع انجام شد، مشاهده گردید که ۴۶ درصد فاقد جهش MEFV ژن، ۱۸ درصد دارای جهش هتروزیگوت، ۲۴ درصد دارای ژنوتیپ کامپاند و ۱۲ درصد دارای جهش هموزیگوت بودند. در مطالعه اسماعیلی و همکاران (۴۲) که بر روی ۱۹۰ بیمار مبتلا به FMF و بر روی پنج موتاسیون شایع انجام شد، مشاهده گردید ۲۱/۵۶ درصد از ژن‌های مورد بررسی هموزیگوت بوده، ۱۹/۴۷ درصد ژن‌ها هتروزیگوت مرکب بوده، ۲۲/۱۰ درصد بیماران هتروزیگوت بوده و ۳۶/۸۴ درصد بیماران نیز فاقد هرگونه جهش شناخته شده بودند. در مطالعه بنیادی و همکاران (۴۱) که بر روی ۵۲۴ بیمار و بر روی ۵ جهش شایع MEFV ژن در جمعیت ترک ایرانی انجام شد، مشاهده گردید ۳۲/۶۵ درصد بیماران فاقد جهش MEFV ژن، ۲۱/۳۷ درصد دارای جهش هتروزیگوت، ۲۸/۸۱ درصد دارای ژنوتیپ کامپاند و ۱۷/۱۷ درصد دارای جهش هموزیگوت بودند. در این مطالعه شایع‌ترین جهش مورد بررسی M694V با ۲۰/۹ درصد بود. سایر جهش‌های شایع عبارت بودند از V726V با ۱۲/۷ درصد و E148Q با ۱۰/۷ درصد و M680I با ۱۰/۳ درصد.

مقایسه این نتایج با مطالعات دیگر و هم چنین نژادهای مختلف در جداول ۴ و ۵ آورده شده است. همانطور که از جدول استنباط می‌گردد نحوه بروز ژنتیکی در این مطالعه تا حدودی شبیه ارامنه و اعراب می‌باشد.

<sup>6</sup> Compound

<sup>1</sup> Yilmaz

<sup>2</sup> Sackesen

<sup>3</sup> Balci

<sup>4</sup> Manna

<sup>5</sup> Dundar

جدول ۴. مقایسه فراوانی آللی در این مطالعه با مطالعات مشابه

| Ethnic group  | Mutation Frequencies (%) |       |       |       |       |
|---------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|
|               | M694V                    | V726A | M680I | M694I | E148Q |
| Dundar(47)    | 68.14                    | 76.4  | 62.7  | 0.46  | 15.5  |
| Yilmaz(40)    | 55                       | 3     | 16    | 0     | 10    |
| Balci(49)     | 38                       | 4     | 8     | 0     | 4     |
| Bonyadi(41)   | 4.42                     | 17    | 2.15  | 2.2   | 2.16  |
| Esmaili(42)   | 28                       | 9     | 7     | 1     | 7     |
| Current study | 20.9                     | 12.7  | 10.3  | 2.1   | 10.7  |

جدول ۵. مطالعات ژنوتیپ در نژادهای مختلف

| Ethnic Groups             | M694V | V726A | M680I | M694I | E148Q |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Jews(48,49,50)            | 77    | 12.3  | 0.6   | 0     | 10.2  |
| Armenians(51,52)          | 52    | 26    | 20    | 0.2   | 1.8   |
| Arabs(53,54,55)           | 42.5  | 23.1  | 9.6   | 14.1  | 10.7  |
| Turks(56,57,58)           | 71.3  | 8.5   | 15    | 1.7   | 3.5   |
| Iranian, Azery Turks (42) | 54    | 16.7  | 12.6  | 2.5   | 14.2  |
| Current study             | 20.9  | 12.7  | 10.3  | 2.1   | 10.7  |

در بین زنان جهش M694V با ۲۴/۵ درصد و ژنوتیپ M694V-M694V با ۱۰/۷ درصد بیشترین فراوانی را داشتند. این ارتباط جنسی هر چند معنی‌دار نبود، در مطالعات خاصی نیز ذکر نشده است. در این مطالعه جهش‌های نادر نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از بررسی این جهش‌ها مشاهده شد K695R و F479L هر کدام با یک مورد (۰/۲٪) از نادرترین جهش‌ها بودند. در مطالعه دوندار و همکاران (۴۵) مشاهده شد نادرترین جهش‌ها K695R با ۰/۶۷ درصد، M694I با ۱/۰۴ درصد و R761H با ۱/۹۱ درصد از نادرترین جهش‌های مورد بررسی بودند. در مطالعه ایلماز و همکاران (۴۰) نیز بیان گردید که R761S در ۱ درصد بیماران و V726A در ۳ درصد بیماران از نادرترین جهش‌ها بوده‌اند. در مطالعه بنیادی و همکاران (۵۹) مشاهده شد که جهش‌های نادر به ترتیب M694I با ۲/۲ درصد، F479L با ۱/۳ درصد، P369S در ۱/۳ درصد، E167D در ۱/۲ درصد، R408Q در ۱/۲ درصد و A744S در ۰/۵ درصد موارد می‌باشد. آمیلویدوز اثبات شده در یک نفر از بیماران وجود داشت که بر اساس بروز سندروم نفروتیک مقاوم به

در این مطالعه مشاهده شد ژنوتیپ هتروزیگوت مرکب M694V-V726A با ۱۰/۴۶ درصد، M694V-M694V با ۷/۱ درصد و M680I-V726A با ۶/۲۷ درصد شایع‌ترین ژنوتیپ در میان بیماران با دو جهش ژنی می‌باشد. در مطالعه ایلماز و همکاران (۴۰) بیان گردید که ژنوتیپ M694V-M694V با ۲۹ درصد بیماران شایع‌ترین جهش ژنی در میان جمعیت مورد مطالعه می‌باشد. در مطالعه بنیادی و همکاران (۴۱) نیز بیان گردید که ژنوتیپ شایع در میان بیماران، ژنوتیپ M694V-M694V با ۱۷/۲۸ درصد می‌باشد. در همین مطالعه همچنین بیان گردید که ژنوتیپ M694V-V726A با ۱۱/۰۵ درصد دومین جهش شایع در میان بیماران می‌باشد. در مطالعه اسماعیلی و همکاران (۴۲) نیز مشاهده شد که شایع‌ترین ژنوتیپ M694V-M694V با ۲۸ درصد می‌باشد. به عبارت دیگر شایع‌ترین ژنوتیپ بیماران FMF در مطالعات فوق M694V-M694V بوده است که در مطالعه حاضر این جهش ژنی در رتبه دوم قرار دارد. در این مطالعه شایع‌ترین موتاسیون در بین مردان جهش M694V با ۱۸/۳ درصد و شایع‌ترین ژنوتیپ در بین مردان V726A-M694V با ۱۲/۷ درصد و



شروع بیماری باشد، در بیمارانی که علایم در ۲۰-۱۰ سالگی و بالای ۲۰ سالگی برای اولین بار ایجاد شده بود، ژنوتیپ V726A-M694V به ترتیب با ۱۲/۲ درصد و ۲۳/۸ درصد شایع‌ترین ژنوتیپ بود. افرادی که دارای جهش هموزیگوت M694V می‌باشند، سن شروع بیماری در آنها پایین‌تر است (۱۹). در مطالعه حاضر در دو بیمار که با شکایت اصلی درد ناحیه اسکروتوم و بیضه مراجعه کرده بودند، بررسی ژنتیکی انجام شده بود. این بیماران دارای جهش هتروزیگوت مرکب M694V/V726A و M694V/E148Q بودند. در دو نفر از بیماران مورد مطالعه که خواهر بودند، اسیت شکمی و هپاتیت ایدیوپاتیک وجود داشت که هر دو موتاسیون هموزیگوت M697V داشتند، در بررسی متون این همراهی گزارش شده است (۲).

### نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که شایع‌ترین سن تظاهر بیماری FMF دهه اول زندگی و بیشترین شکایت اصلی بیماران درد شکم می‌باشد. شایع‌ترین ژنوتیپ هتروزیگوت مرکب M694V-V726A و شایع‌ترین آلل در بین بیماران M694V بود. همچنین ژنوتیپ M694V-M694V با سن شروع پایین بیماری و علایم درد مفصلی مرتبط بود. ژنوتیپ بیماران مورد مطالعه تا حدودی شبیه اعراب بودند. عارضه پوستی شبه باد سرخی در بیماران مورد مطالعه بسیار نادر بود.

درمان تشخیص داده شد. بیمار تشخیص داده شده در مطالعه حاضر جهش ژنی M694I-M694I داشت. در این مطالعه در بررسی ارتباط ژنوتیپ- فنوتیپ، در بیماران با شکایت تب و درد شکم شایع‌ترین آلل M694V بود، همچنین شایع‌ترین ژنوتیپ در بیماران با درد شکم V726A-M694V (۱۲/۵٪) و شایع‌ترین ژنوتیپ بیماران با شکایت تب V726A-M680I (۱۳/۹٪) بود. در مطالعه حاضر در بیماران با شکایت درد سینه ژنوتیپ‌های V726A-M694 و R761H-M694V هر کدام با ۱۶/۷ درصد شایع بودند و در بیماران با شکایت درد مفاصل ژنوتیپ M694V-M694V (۳۳/۳٪) شایع‌ترین ژنوتیپ بود.

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که M694V با فرم شدید بیماری همراه است، اما سایر مطالعات این مطلب را تایید نمی‌کنند (۴۴). مطالعه کینسیر<sup>۱</sup> و همکاران بیان می‌کند که درد شکم و آرتریت بطور شایع در جهش M694V و E148Q دیده می‌شود (۶۰). همچنین در مطالعه تونکا<sup>۲</sup> و همکاران عنوان شده در افرادی که دارای جهش هموزیگوت M694V می‌باشند، فراوانی ابتلا به التهاب و درد مفاصل در مقایسه با سایر گروه‌ها بالاتر می‌باشد (۱۹).

در این مطالعه در بیمارانی که اولین حملات در کمتر از ۱۰ سالگی رخ داده، ژنوتیپ M694V-M694V (۷/۱٪) شایع‌ترین ژنوتیپ بود که می‌تواند بیانگر ارتباط موتاسیون هموزیگوت M694V با سن پایین

<sup>1</sup> Kincir

<sup>2</sup> Tunca

### References

- 1- Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. BMC Med Genet. 2004 Feb;5:4.
- 2- Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever- A review. Genet Med. 2011 Jun; 13(6):487-98.
- 3- Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane A. Familial Mediterranean fever (FMF): from diagnosis to treatment. Sante Ment Que. 2004 Oct-Dec; 14(4):261-6.

- 4- Horcada Rubio ML, Delgado Beltran C, Armas Ramirez C. Autoinflammatory disorders: a new concept in hereditary periodic fever syndromes. *An Med Interna*. 2004 Mar; 21(3): 143-7.
- 5- Fietta P. Auto inflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed*. 2004 Aug; 75(2): 92-9.
- 6- Salehzadeh F, Emami D, Zolfegari AA, Yazdanbod A, Habibzadeh S, Bashardost B, et al. Familial Mediterranean fever in northwest of Iran (Ardabil): the first global report from Iran. *Turk J Pediatr*. 2008 Jan-Feb; 50(1):40-4.
- 7- Meyerhoff J. Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1980 Jan; 59(1):66-77.
- 8- Aringer M. Periodic fever syndromes a clinical overview. *Acta Med Austriaca*. 2004 Feb; 31(1):8-12.
- 9- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):659-64.
- 10- Savic S, Dickie LJ, Battellino M, McDermott MF. Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndromes/autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jan;24(1):103-12.
- 11- Salehzadeh F, Jafari Asl M, Hosseini Asl S, Jahangiri S, Habibzadeh Sh. MEFV Gene Profile in Northwest of Iran, Twelve Common MEFV Gene Mutations Analysis in 216 Patients with Familial Mediterranean Fever. *Iran J Med Sci*. 2015 Jan; 40(1): 68-72.
- 12- Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: Clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab Patients. *Pediatr J*. 1999 May; 103(5):e 70.
- 13- Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis - phenotype – genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol*. 2003 May-Jun; 16(3):431-4.
- 14- Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec; 98(12): 2594-604.
- 15- Besbas N, Ozdemir S, Saatci I, Bakkaloglu A, Ozen S, Saatci U. Sacroiliits in familial Mediterranean fever: An unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr*. 1999 Jul-Sep; 41(3): 387-90.
- 16- Ozkaya O, Canturk F, Alayli G, Akpolat I, Belet U, Diren B. An unusual presentation of familial Mediterranean fever with prolonged hip pain and amyloidosis. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33(2):123-5.
- 17- Bodur H, Ucan H, Seckin S, Seckin U, Gunduz OH. Protracted familial Mediterranean fever arthritis. *Rheumatol Int*. 1999; 19(1-2): 71-3.
- 18- Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2005 May; 32(5):859-62.
- 19- 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 Jan; 84(1):1-11.
- 20- Majeed HA, Al-Qudah Ak, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Oct; 30(2):138-43.
- 21- Soylu A, Kasap B, Türkmen M, Saylam GS, Kavukçu S. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol*. 2006 Apr;12(2):93-6.
- 22- Sidi G, Shinar Y, Livneh A, Langevitz p, Pras M, Pras E. Protacted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. Mutation analysis and clinical correlations. *Scand J Rheumatol*. 2000 Oct; 29(3):174-6.
- 23- Ten Oever J, de Munck DR. Recurrent pleurisy as sole manifestation of familial Mediterranean fever. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152:887-890. [Full text in Dutch]
- 24- Yüksel S, Ayvazyan L, Gasparyan AY. Familial mediterranean Fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade inflammation. *Open Cardiovasc Med J*. 2010 Feb 23;4:51-6.
- 25- Dabestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: An echocardiographic study. *Chest*. 1982 May; 81(5): 592-595.
- 26- Sarı I, Birlik M, Kasifo lu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheum* 2014; 1: 21-33

- 27- Akpolat T, Akpolat I, Karagoz F, Yilmaz E, Kandemir B, Ozen S. Familial Mediterranean fever and glomerulonephritis and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2004 Jan; 24(1):43-5.
- 28- Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation; *J Am Acad Dermatol.* 2000 May; 42 (5 pt 1): 791.
- 29- Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The Acute Scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int.* 2000 oct; 16(1-2): 72-4.
- 30- Zayed A, Nabil H, State O, Badawy A. Subfertility in women with familial Mediterranean fever. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Oct;38(10):1240-4.
- 31- Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2003 Oct; 62(10):916-9.
- 32- Vilaseca J, Tor J, Guardia J, Bacardi R. Periodic meningitis and familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med.* 1982 Feb;142(2):378-9.
- 33- Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2011 Oct;31(10):1263-74.
- 34- Ceylan G, Erten S, Ercan K. Co-Existence of familial Mediterranean fever and multiple sclerosis in two patients. *Acta Reumatol Port.* 2014 Oct-Dec;39(4):342-4.
- 35- Unal A, Dursun A, Emre U, Tascilar NF, Ankarali H. Evaluation of common mutations in the Mediterranean fever gene in multiple sclerosis patients: is it a susceptibility gene? *J Neurol Sci.* 2010 Jul; 294(1-2):38-42.
- 36- Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet.* 2000 Jan; 355(9201):378-9.
- 37- Be er OF, Kasapçopur O, Coku ra FC, Kutlu T, Arsoy N, Erkan T. Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 May;56(5):498-502.
- 38- Deltas C, Kanakoudi F, Pratsidou J. Familial Mediterranean fever. *I Rheumatol Int.* 2000 Oct; 18(5-6):70.
- 39- Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2005 Apr; 52:577–609.
- 40- Yilmaz 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 Nov;45(11):641-5.
- 41- Bonyadi M, Esmaeili M, Karimi A, Dastgiri S. Common Mediterranean fever gene mutations in Azeri Turkish population of Iran. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010 Feb;14(1):149-51.
- 42- Esmaeili M, Bonyadi M, Rafeey M, Somi MH. Common MEFV mutation analysis in Iranian Azeri Turkish patient with Familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Apr; 37(5):334-8.
- 43- Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:187–190.
- 44- Balci B, Tinaztepe K, Yilmaz E, Gucer S, Ozen R, Topaloglu R, et al. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Nov;17(11):1921-3.
- 45- Manna R, Cerquaglia C, Curigliano V, Fonnesu C, Giovinale M, Verrecchia E, et al. Clinical features of familial Mediterranean fever: an Italian overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009 Mar;13 (Suppl 1):51-3.
- 46- Ebrahimi-Fakhari D, Schönland SO, Hegenbart U, Lohse P, Beimler J, Wahlster L, et al. Familial Mediterranean fever in Germany: Clinical presentation and amyloidosis risk. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(1):52-8.
- 47- Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common familial Mediterranean fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep.* 2011 Nov; 38(8):5065-9.
- 48- Ben-Chetrit E, Urieli-Shoval S, Calko S, Abeliovich D, Matzner Y. Molecular diagnosis of FMF: lessons from a study of 446 unrelated individuals. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Jul-Aug; 20(4 Suppl 26):S25-9.

- 49- Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat.* 2000 Apr;15(4):385-6.
- 50- Dode C, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, et al. Mutations in the *MEFV* gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 2000 Jun; 92(4):241-6.
- 51- Sarkisian T, Ajrapetyan H, Shahsuvaryan G. Molecular study of FMF patients in Armenia. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005 Feb;4(1):113-6.
- 52- Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, Dervichian M, Nedelec B, Reinert P, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavourable renal prognosis of the M694V homozygous genotype—genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* 1999 Jul;65(1):88-97.
- 53- Mjeed HA, El-Khateeb M, El-Shanti H, Abu Rabaiha Z, Tayeh M, Najib D. The spectrum of familial Mediterranean fever gene mutation in Arabs: report of a large series. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Jun; 34(6):813-8.
- 54- 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 Nov-Dec; 49(6):481-6.
- 55- Medlej-Hashim M, Serre JL, Corbani S, Saab O, Jalkh N, Delague V, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Lebanon and Jordan: A population genetics study and report of three novel mutations. *Eur J Med Genet.* 2005 Oct-Dec; 48(4):412-20.
- 56- Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tumer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial mediterranean fever. *Hum Mutat.* 2000 Jan;15(1):118-9.
- 57- Yilmaz E, Ozen S, Balci 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 Jul; 9(7):553-5.
- 58- Ertekin V, Selimoglu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int.* 2005 Dec; 47(6):640-4.
- 59- Bonyadi M, Esmaeili M, Jalali H, Somi MH, Ghaffari A, Refeey M, et al. MEFV mutation in Iranian Azeri Turkish patient with familial Mediterranean fever. *Clin Genet.* 2009 Nov; 76(5): 477-480
- 60- Kincir M, Duksal F, Cevit O, Bolat F, Guven AS, Oflaz MB, et al. Association of clinical and genetic features in familial Mediterranean fever among children from central Anatolia, Turkey. *Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci.* 2015 Jul-Sep; 85(3):793–800.