

Ailevi Akdeniz Ateşi Genetik Özellikleri ve Sistemik Hastalıklarla İlişkisi*

Ayşe Kevser DEMİR^{1,a}, Hülya DEVECİ², Zeliha Cansel ÖZMEN³, Ayşe KEFELİ⁴, Şafak ŞAHİN¹, Türker TAŞLIYURT¹, Köksal DEVECİ³

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

²Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

³Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

⁴Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı olan hastaların genetik özelliklerini analiz etmeyi ve AAA'nın sistemik hastalıklarla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ocak 2015 ve Mayıs 2018 arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi iç hastalıkları ve fizik tedavi polikliniklerine başvuran 277 AAA hastasının verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Tüm hastaların cinsiyeti, yaşı, AAA semptomları, eşlik eden sistemik hastalıkları ve mutasyon analizleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 277 AAA hastasının 176'sı (%63,5) kadın ve 101'i (%36,5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 33,6±11,8 idi. 277 AAA hastasının 170'inin (%61) mutasyon analizine ulaşıldı. 161 (%95) hastada mutasyon varlığı tespit edildi. En sık tespit edilen mutasyon M694V (%58,2) iken R202Q (%27,6) ve V726A (%18,2) diğer sık görülen mutasyonlardı. 277 AAA hastasının 36'sında (%13) eşlik eden sistemik bir hastalık saptanırken en sık Ankilozan spondilit (7 hasta) vardı.

Sonuç: AAA ülkemizde sık görülen ve ayırıcı tanıda güçlük yaşanan bir hastalıktır. Otoinflamatuvar bir hastalık olup çeşitli inflamatuvar hastalıklar ve vaskülitler ile ilişkili olabilir. MEFV genindeki mutasyonlar olguların büyük bir çoğunluğunda tespit edilmektedir. Bu çalışmanın sonuçları MEFV gen mutasyonundaki heterojeniteyi ve bölgemizdeki hastaların geniş bir mutasyon çeşitliliğine sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Mutasyon, M694V, Ankilozan Spondilit.

ABSTRACT

Genetic Characteristics of Familial Mediterranean Fever and Its Relationship with Systemic Diseases

Objective: This study aims to analyze the genetic characteristics of patients with familial Mediterranean fever (FMF) and to evaluate the relationship between FMF and systemic diseases.

Material and Method: In this study, data of 277 AAA patients who applied to the Internal Medicine and Physical Therapy outpatient clinics of Tokat Gaziosmanpaşa University between January 2015 and May 2018 were evaluated retrospectively. Gender, age, FMF symptoms, concomitant systemic diseases and mutation analyzes were recorded.

Results: Of the 277 AAA patients included in the study, 176 (63.5%) were female and 101 (36.5%) were male. The mean age of the patients was 33,6±11,8 years. A total of 170 (61%) of the FMF patients had a mutation analysis. Of them, 161 (95%) patients had mutation. The most common detected mutation was M694V (58.2%), while R202Q (27.6%) and V726A (18.2%) were the other common mutations. In 36 of 277 AAA patients (13%), a concomitant systemic disease was found, while the most common was Ankylosing spondylitis (7 patients).

Conclusion: FMF is a common disease in our country. It is an autoinflammatory disease and may be associated with various inflammatory diseases and vasculitis. Mutations in the MEFV gene are detected in the majority of cases. The results of this study supported the heterogeneity of MEFV gene mutation and showed that patients in our region had a wide variety of mutations.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Mutation, M694V, Ankylosing Spondylitis.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Demir AK, Deveci H, Özmen ZC, Kefeli A, Şahin Ş, Taşlıyurt T, Deveci K. Ailevi Akdeniz Ateşi Genetik Özellikleri ve Sistemik Hastalıklarla İlişkisi. Fırat Tıp Dergisi 2020; 25 (1): 18-22.

How to cite this article: Demir AK, Deveci H, Ozmen ZC, Kefeli A, Sahin S, Tashlyurt T, Deveci K. Genetic Characteristics of Familial Mediterranean Fever and Its Relationship with Systemic Diseases. Fırat Med J 2020; 25 (1): 18-22.

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş ve eşlik eden serozit ataklarıyla karakterizedir. Hastalık 16. kromozomun kısa kolunda yer alan pyrin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlar sonucu oluşur (1). AAA olgularında MEFV gen mutasyon analizleri klinik tanıyı desteklemek için yaygın olarak çalışılmak-

tadır. AAA ile ilişkili yaklaşık 300'den fazla genetik mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların çoğu pyrin (marenostrin) proteininin karboksi terminal bölümünü kodlayan, ekson 10'da yer alır (2). Pyrin proteini apoptozis ve inflamatuvar sinyal yollarında önemli rol oynar. AAA hastalarında pyrin mutasyonu nötrofil kemotaksisinde kontrolün bozulmasına, seröz

*Yazışma Adresi: Ayşe Kevser DEMİR, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Tel: 0555 877 3989

Geliş Tarihi/Received: 24.01.2019

e-mail: dr.kevsderdemir@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted: 20.08.2019

* Bu çalışma kısmi olarak Cumhuriyet Üniversitesi 1. Romatoloji Günleri Sempozyum'unda sözlü bildiri olarak sunulmuştur (8-9 Eylül 2017, Sivas).

sıvılarda ve sinovyal yüzeylerde kontrolsüz nötrofil aktivasyonu sonucu artmış inflamasyona yol açar (3). AAA Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Ermeniler, Yahudiler, Türkler ve Araplar'da sık görülmektedir. Türkiye'de prevalansı yaklaşık olarak %0.027-0.25 olup, bölgelere göre prevalansı değişmektedir (4). AAA hastalığında klinik bulgular değişken olmakla birlikte çoğunlukla tekrarlayan ateş ve ona eşlik eden peritonit, plörit, perikardit gibi seröz zarların tutulumu sık görülür. Ayrıca artrit, artralji ve erizipel benzeri eritem gibi semptomlar görülebilir. AAA'nın en ciddi ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen komplikasyonu amiloidozdur (5).

Bazı inflamatuvar hastalıklar ve sistemik vaskülitler AAA ile birlikte görülebilir. Bu birliktelikler tesadüfi olabileceği gibi MEFV gen mutasyonu ve çevresel faktörlere bağlı inflamatuvar sitokin artışının AAA hastalarında bazı hastalıkların gelişimine karşı artmış risk oluşturduğu düşünülmektedir (6, 7).

Bu çalışmada AAA tanısı olan hastalarda bölgemizdeki MEFV gen mutasyon çeşitliliğini değerlendirmek ve AAA'ya eşlik eden sistemik hastalıkların sıklığını ve tipini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Ocak 2015 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi iç hastalıkları ve fizik tedavi polikliniklerine başvuran 277 AAA hastasının verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Tüm hastaların cinsiyeti, yaşı, AAA semptomlarının başlangıç tarihi, eşlik eden hastalıkları ve mutasyon sonucuna ulaşılan hastaların mutasyon analizleri kaydedildi. AAA tanısı Livneh ve arkadaşlarının kriterlerine, AAA'ya eşlik eden hastalıkların tanısı uluslararası kabul görmüş kriterlere uygun yapıldı (8-14). Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alındı (18-KAEK-263).

Veriler kodlandıktan sonra istatistiksel analizler için SPSS versiyon 18.0 paket programına aktarıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma ile ifade edildi, yüzdelik oranlar hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 277 AAA hastasının 176'sı (%63,5) kadın ve 101'i (%36,5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $33,6 \pm 11,8$ yıl idi. 277 AAA hastasının 170'inin (%61) mutasyon analizine ulaşıldı. Bu hastalardan 9'unda (%5) herhangi bir mutasyon saptanmadı, 161 (%95) hastada mutasyon tespit edildi. Olguların %58,2'sinde M694V, %27,6'sında R202Q, %18,2'sinde V726A, %15,3'ünde M68QI, %10'unda E148Q, %2,4'ünde A744S, %0,6'sında G678E, %0,6'sında R329H, %0,6'sında S678E ve %0,6'sında F479V mutasyonu tespit edildi. Tablo 1'de AAA hastalarında görülen mutasyon çeşitliliği ve görülme yüzdeleri detaylıca sunulmuştur.

Tablo 1. Mutasyon analizlerine ulaşılan Ailevi Akdeniz Ateşi olgularında görülen mutasyon çeşitliliği ve görülme oranlarının sunumu.

Mutasyon	Homozigot	Heterozigot	Birleşik heterozigot	*Görülme oranı (%)
M694V	25	32	43	58,2
R202Q	11	9	27	27,2
V726A	2	10	19	18,2
M68QI	1	9	16	15,3
E148Q	1	5	11	10,0
A744S	0	3	1	2,4
P369S	0	0	2	1,2
G678E	0	1	0	0,6
S678E	0	0	1	0,6
R329H	0	0	1	0,6
F479V	0	0	1	0,6

*Hastalığın görülme oranı ilgili mutasyonun herhangi bir çeşidinin var olduğu olgu sayısı temel alınarak yapılmıştır. Genetik analiz sonucuna ulaşılan 170 hastadan 9'unda hiçbir mutasyon saptanmadı.

Hastaların 103'ünde (60,6) tek, 53'ünde (%31,2) 2 ve 5'inde (%2,9) 3 farklı genetik mutasyon birlikteliği vardı. Üç farklı genetik mutasyonun birlikte görüldüğü 5 olgunun hepsinde M694V ve R202Q mutasyonları var iken 2 olguda V726A, 2 olguda M68QI ve 1 olguda E148Q eşlik eden 3. mutasyon çeşidi idi.

Çalışmaya dahil edilen 277 AAA hastasının 36'sında (%13) eşlik eden başka bir sistemik hastalık saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. AAA hastalığına eşlik eden sistemik hastalıklar.

Sistemik hastalık	*Hasta sayısı (%)
Ankilozan Spondilit	7 (2,5)
Otoimmün Tiroidit	7 (2,5)
Sakroileit	6 (2,2)
Fibromiyalji	4 (1,4)
Çölyak Hastalığı	3 (1,1)
Multiple Skleroz	2 (0,7)
Juvenil Idiopatik Artrit	2 (0,7)
Akut Romatizmal Ateş	2 (0,7)
Sistemik Lupus Eritematozus	2 (0,7)
Henoch-Schönlein Purpurası	1 (0,4)

*Çalışmaya dahil edilen 277 hastada eşlik eden sistemik hastalığın görülme sayısı ve oranını belirtir.

Bu hastalıklardan sıklık sırasına göre 7 hastada Ankilozan Spondilit (AS), 7 hastada otoimmün tiroid hastalığı, 6 hastada sakroileit, 4 hastada fibromiyalji, 3 hastada Çölyak Hastalığı (ÇH), 2 hastada Multiple Skleroz (MS), 2 hastada Juvenil idiopatik artrit, 2 hastada akut romatizmal ateş, 2 hastada Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve 1 hastada Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) vardı. AAA ile AS birlikteliği olan 7 hastanın mutasyon analizine ulaşılanların tümünde (5 hasta) M694V mutasyonu olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

Tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyon ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA tanısında genetik mutasyon varlığı önemli bir yer tutmaktadır. AAA olgularının büyük bir çoğunluğunda MEFV gen mutasyonları tespit edilmektedir. AAA ile ilişkili yaklaşık 300'den fazla genetik mutasyon tanımlanmıştır. Türki-

ye’de sıklıkla M694V, R202Q, M680I, V726A, E148Q ve M694I mutasyonları görülmektedir (8-10).

Sağlıklı Türk toplumunda MEFV gen mutasyon taşıyıcılığının araştırıldığı bir çalışmada bu oranın %20 olduğu tespit edilmiştir (8). AAA çalışma grubu tarafından 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada 1090 olgunun genetik analizleri değerlendirilmiştir. Sadece en sık üç mutasyon analizinin bildirildiği bu çalışmada hastaların %51,4’ünde M694V, % 14,4’ünde M680I ve %8,6’sında V726A mutasyonu tespit edilmiştir (9). Karakayali ve ark. (11) ülkemizde yaptıkları yakın zamanlı çalışmalarında AAA tanısı olan hastalarda mutasyon analizlerini sıklık sırasına göre M694V (%51), M680I (%18), E148Q (%7,3), V726A (%4) ve diğerleri (%1,33) olarak tespit etmişlerdir. Bu iki çalışmada da ülkemizde sık görülen R202Q mutasyonu bildirilmemiştir. Abuhandan ve ark. (10) Şanlıurfa ilinde pediatrik AAA hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise mutasyon analiz sonuçları R202Q (% 33,3), M694V (%22,6), E148Q (%22), V726A (%7,5), R761H (%4,3), M680I (%3,8) ve diğerleri (%6,5) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda mutasyon analizleri sıklık sırasına göre M694V (%58,2), R202Q (%27,6), V726A (%18,2), M680I (%15,3), E148Q (%10) ve diğerleri (%6) olarak tespit edildi. Yılmaz ve ark. (8) sağlıklı Türk bireylerinde MEFV mutasyon taşıyıcılığında olguların %12’sinde E148Q bildirmesine karşılık bu mutasyon AAA hastalarının sadece %3,6’sında tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda AAA hastalarında E148Q mutasyon görülme oranı Yılmaz ve ark. (8) çalışmasındaki sağlıklı bireylerin taşıyıcılık oranına oldukça yakın elde edilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık görülen mutasyon M694V olup bulgularımız Türkiye’de AAA olgularında genetik heterojenite varlığını desteklemektedir.

Çeşitli çalışmalar AAA’nin ve/veya MEFV gen mutasyonlarının juvenil idiopatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Behçet hastalığı, ülseratif kolit, fibromiyalji sendromu, romatoid artrit, AS, MS, PAN ve HSP gibi hastalıklarla ilişkisini incelemiştir. Bazı inflamatuvar hastalıklarda MEFV gen mutasyon sıklığının arttığı, bazı hastalıklarda ise MEFV gen mutasyonlarının hastalığın şiddeti veya klinik belirtileri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (12). AAA hastalarında hem atak esnasında hem de ataklar arası dönemde IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-18 gibi inflamatuvar sitokinler artmakta ve hastalarda sürekli bir subklinik hastalık aktivitesi olmaktadır (3, 13). AAA ilişkili inflamatuvar hastalıklar ve vaskülit etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bu birliktelik artmış inflamatuvar sitokinler ve onların etkisi ile oluşan endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (14).

Tekrarlayan monoartrit AAA’nin sık görülen semptomlarından olup, hastaların yaklaşık %5’inde subakut ve kronik artrit bulunabilir. Kronik artrit AAA’nin nadir bir özelliği olsa da, AAA ile Juvenil idiopatik artrit, AS ve sakroileit birlikteliği literatürde bildirilmiştir (15-17). Bizim çalışmamızda hastalarımızın 7’sinde (%2,5) AS vardı. AAA ve AS birlikteliğinin tesadüfi olup olmadığı veya bu iki hastalığın ortak bir patogene-

tik mekanizmaya sahip olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Literatürde bu iki hastalığın birlikte görüldüğü vaka sunumları mevcuttur (16). AAA ile spondiloartropati’nin (SpA) artiküler bulgularının örtüşen özellikleri ve AAA hastaları arasında artan SpA (AS dahil) prevalansı, iki hastalık arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. AS ve MEFV mutasyon varlığını araştıran çalışmalarda AS hastalarında M694V mutasyon sıklığında artış bildirilmektedir (18). AS ile AAA ilişkili varyasyon olan M694V’nin ilişkisi, IL-1 yolunun her iki bozuklukta da önemli bir inflamatuvar mekanizma olabileceği fikrini desteklemektedir (19). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak AAA ile AS birlikteliği olan tüm hastalarda M694V mutasyonu saptandı.

Santral sinir sisteminin kronik, dejeneratif, otoimmün hastalığı olan MS hastalığı ve AAA’nın birlikte görüldüğü olgu sunumları mevcut olup çalışmalarda MEFV mutasyon sıklığının MS’li hastalarda arttığı bildirilmektedir (6). Kaspaz-1 aktivasyonu ve IL-1 beta salınımının bu iki hastalığın patogenezinde ortak mekanizma olabileceği, ayrıca AAA atakları sırasında ortaya çıkan ateş ve inflamasyonun miyelin ve mitokondri proteinlerinde hasar meydana getirebileceği düşünülmektedir (20). Çalışmamızda 2 (%0,7) hastada MS ve AAA birlikteliği saptandı.

Küçük damarları tutan sistemik bir vaskülitik hastalık olan HSP’nin prevalansı genel popülasyonda %0,8-0,05 arasındadır (21). AAA ile HSP ilişkisi çalışmalarda gösterilmiş olup çok merkezli bir çalışmada, 2838 Türk AAA hastası incelenmiş ve HSP sıklığı %2,7 olarak raporlanmıştır (9). HSP AAA ilişkili vakülitlerin en sık görülenidir. AAA tanısı olmayan HSP’li hastalarda MEFV gen mutasyon sıklığında artış olduğunu bildiren çalışmalar vardır (14, 22). Çalışmamızda 1 hastada HSP ve AAA birlikteliği saptandı. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada MEFV gen mutasyon varlığının HSP kliniği ve komplikasyonları ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir (23). Bir diğer vasküler patoloji olan PAN ile de AAA birlikteliği olgu sunumları şeklinde mevcut olup, çok merkezli bir çalışmada AAA hastalarında PAN sıklığı %0,9 olarak saptanmıştır (9). Çalışmamızda ise hastaların hiçbirinde PAN birlikteliği tespit edilmedi.

Glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen ÇH genellikle malabsorbsiyonla seyreden bir hastalık olup genel popülasyonda prevalansı %1’dir (24). AAA ve ÇH’de karın ağrısı, ishal, artralji ve artrit gibi benzer klinik özellikler vardır ve patogenezinde inflamatuvar durumlar rol oynamaktadır. Işıkey ve ark. (25) çalışmalarında AAA hastaları arasında ÇH sıklığını % 2,7, kontrol olgularında ise %3,1 tespit etmişler. Kuloglu ve ark. (26) çalışmalarında AAA ve ÇH arasında ilişki tespit etmemişlerdir. Çalışmamızda 3 (%1) hastada AAA ve ÇH birlikteliği saptandı. Literatür verileri ile benzer olarak çalışmamızda AAA hastalarında ÇH birlikteliğini yüksek bulmadık.

Sıklıkla kadınları etkileyen otoimmün tirodit toplumda en sık görülen otoimmün hastalıklardandır. Genel popülasyonda görülme oranının yaklaşık %5 olduğu ka-

bul edilir. Çalışmamızda AAA ile otoimmün tiroidit birlikteliği 7 (%2,6) hastada saptandı.

Kronik otoimmün bir hastalık olan SLE, AAA hastalarında nadir olmakla birlikte beraber görülebilmektedir. Çalışmamızda 2 (%0,7) hastada AAA ile SLE birlikteliği saptandı. Bu iki hastalığın benzer klinik özelliklere sahip olmaları nedeniyle SLE tanısı olan hastalarda AAA tanısının gözden kaçabileceği unutulmamalıdır (27).

Çalışmamızın kısıtlamaları; AAA hastalarında MEFV genindeki mutasyon çeşitliliği bildirilmekle birlikte bu genler ile klinik semptom ve bulguların ilişkisi incelenmemiştir. Çalışmamız retrospektif karakterde bir çalışma olması nedeniyle sistemik hastalıklar, hastaların hastane sisteminde kayıtlı bilgileri ve anamnezleri doğrultusunda oluşturulduğu için ileriye dönük kontrol-

lü çalışmalar ile verilerin desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç

AAA ülkemizde sık görülen ve ayrıca tanıda güçlük yaşanan bir hastalıktır. Otoinflamatuvar bir hastalık olup çeşitli inflamatuvar hastalıklar ve vaskülitler ile birlikte görülebilir. MEFV genindeki mutasyonlar AAA hastalarının büyük bir çoğunluğunda tespit edilmektedir. Bu çalışmanın sonuçları MEFV gen mutasyonundaki heterojeniteyi göstermesi ve bölgemizdeki hastaların mutasyon sıklıklarını değerlendirmesi bakımından önemlidir. Ayrıca AAA'nin inflamatuvar hastalıklarla birlikteliğine dikkat çekmekte ve tedaviye dirençli hastalarda diğer sistemik inflamatuvar hastalıkların araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tunca M, Akar S, Hawkins PN et al. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 786-9.
2. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
3. Erken E, Erken E. Ailesel akdeniz ateşinin patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics* 2017; 10: 8-12.
4. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-9.
5. Üreyen S, Terzioğlu E. Ailevi akdeniz ateşi. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics* 2015; 8: 1-5.
6. Yigit S, Karakus N, Kurt SG, Ates O. Association of missense mutations of Mediterranean fever (MEFV) gene with multiple sclerosis in Turkish population. *J Mol Neurosci* 2013; 50: 275-9.
7. Ozen S. Mutations/polymorphisms in a monogenetic autoinflammatory disease may be susceptibility markers for certain rheumatic diseases: lessons from the bedside for the benchside. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 29-31.
8. Yilmaz E, Ozen S, Balci B 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: 553-5.
9. Tunca M, Akar S, Onen F et al. Familial mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 1-11.
10. Abuhandan M, Kaya C, Güzelçiçek A. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42: 61-5.
11. Karakayali A, Erten S, Akan S et al. Demographic, clinical and genetic features of the patients with familial mediterranean fever. *J Clin Anal Med* 2017; 8: 43221.
12. Manukyan G, Aminov R. Update on pyrin functions and mechanisms of familial mediterranean fever. *Front Microbiol* 2016; 7: 456.
13. Simsek I, Pay S, Pekel A, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2007; 27: 807-11.
14. Dalkılıç E, Coşkun BN. Ailevi akdeniz ateşi ve vaskülit. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015; 8: 33-7.

15. Ozcakar ZB, Cakar N, Uncu N, Celikel BA, Yalcinkaya F. Familial mediterranean fever-associated diseases in children. QJM 2017; 110: 287-90.
16. Altıntaş A, Paşa S, Çil T, Ayyıldız O. Familial mediterranean fever accompanied by ankylosing spondylitis: case report. . Turkiye Klinikleri J Med Sci 2008; 28: 399-402.
17. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. Clin Rheumatol 2009; 28: 41-6.
18. Cosan F, Ustek D, Oku B et al. Association of familial mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2010; 62: 3232-6.
19. Akkoc N, Gul A. Familial mediterranean fever and seronegative arthritis. Curr Rheumatol Rep 2011; 13: 388-94.
20. Alpayci M, Bozan N, Erdem S, Gunes M, Erden M. The possible underlying pathophysiological mechanisms for development of multiple sclerosis in familial Mediterranean fever. Med Hypotheses 2012; 78: 717-20.
21. Michet CJ. Epidemiology of vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16: 261-8.
22. Bayram C, Demircin G, Erdogan O, Bulbul M, Caltik A, Akyuz SG. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schonlein purpura. Acta Paediatr 2011; 100: 745-9.
23. Can E, Kilinc Yaprak Z, Hamilcikan S, Erol M, Bostan Gayret YOYO. MEFV gene mutations and clinical course in pediatric patients with Henoch-Schonlein purpura. Arch Argent Pediatr 2018; 116: e385-91.
24. Lebowohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. Lancet 2018; 391: 70-81.
25. Isikay S, Isikay N, Kocamaz H. The prevalence of celiac disease among patients with familial mediterranean fever. Arq Gastroenterol 2015; 52: 55-8.
26. Kuloglu Z, Ozcakar ZB, Kirsaclioglu C et al. Is there an association between familial mediterranean fever and celiac disease? Clin Rheumatol 2008; 27: 1135-9.
27. Devrimsel G, Beyazal MS, Turkyilmaz AK. Coexistence of systemic lupus erythematosus and familial mediterranean fever. Lupus 2015; 24: 343-4.

Ayşe Kevser DEMİR	0000-0002-9993-5265
Hülya DEVECİ	0000-0001-7491-1569
Zeliha Cansel ÖZMEN	0000-0001-9045-2518
Ayşe KEFELİ	0000-0002-1876-2586
Şafak ŞAHİN	0000-0003-3136-0191
Türker TAŞLIYURT	0000-0001-6009-1256
Köksal DEVECİ	0000-0003-1531-8567