

Geographical Distribution of the Most Frequent Mutations of Familial Mediterranean fever in the World

Soraya Hadi¹, Behrooz Sari-Sarraf², Zhila Khamnian³, Saeed Dastgiri⁴

Article Info:

Article History:

Received: 2016/05/08

Accepted: 2016/05/29

Published: 2016/09/20

Keywords:

- Familial Mediterranean fever
- Frequency
- Gene Mutation MEFV
- World
- Iran

Abstract

Background and objectives: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disease. Generally, the Mediterranean basin is the region where the first cases of FMF have been identified. The gene responsible for FMF is gene MEFV. Disease occurs due to mutations in the gene MEFV. Our aim was to determine the geographical distribution of the most frequent mutations in Familial Mediterranean Fever Disease in the world.

Material and Methods: In this study, databases including Google Scholar, PubMed, Medline, Ovid, IranMedex, Irandoc, SID, Magiran and published papers were searched with no limitation in time. Then, all collected studies without any limitation were assessed to determine relevant studies. At the end, world map of the most frequent mutations of FMF was generated by Geographical Information System (GIS) software.

Results: Although more than 290 mutations of the MEFV gene have been described, only four mutations (M694V, M694I, V726A, and E148Q) were prevalent among patients with FMF.

Conclusion: The most frequent mutation associated with FMF mutation is M694V all over the world. E148Q mutation was found to be with mild clinical relevance.

Citation: Hadi S, Sari-Sarraf B, Khamnian Z, Dastgiri S. Geographical Distribution of the Most Frequent Mutations of Familial Mediterranean fever in the World. *Depiction of Health* 2016; 7(2): 18-24.

1. M.A Medical Geography, Faculty of Geography and Planning, University of Tabriz, Tabriz, Iran. (Email: s.hadi225@yahoo.com)

2. M.D, Ph.D, Climatology, Professor, Faculty of Geography and Planning, University of Tabriz, Tabriz, Iran

3. M.D, Ph.D Community Medicine, Assistant Professor, Tabriz Health Services Management Research Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4. M.D, Ph.D Epidemiology, Professor, Tabriz Health Services Management Research Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran



توزیع جغرافیایی موتاسیون‌های شایع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان

ثریا هادی^{۱*}، بهروز ساری صراف^۲، ژیلا خامنیان^۳، سعید دستگیری^۴

چکیده

زمینه: تب مدیترانه‌ای فامیلی شایع‌ترین نوع از سندرم‌های تب‌های دوره‌ای ارثی است. اولین موارد ابتلا به بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی از ناحیه مدیترانه بوده است. ژن مسئول در فرد مبتلا به تب مدیترانه‌ای، ژن MEFV می‌باشد که بیماری به دلیل جهش در این ژن اتفاق می‌افتد. هدف از پژوهش حاضر تعیین توزیع جغرافیایی جهش‌های شایع در بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان بود.

روش کار: بانک‌های اطلاعاتی Google Scholar, Pubmed, Medline, Ovid, IranMedex, Irandoc, SID, Magiran و منابع منتشر شده مکتوب بدون محدودیت زمانی جستجو شدند. کلیه مطالعات جمع‌آوری شده بدون اعمال هرگونه محدودیتی جهت تعیین مطالعات مرتبط مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعاتی که معیار ورود به پژوهش را داشتند مورد بررسی و خلاصه سازی قرار گرفتند. در نهایت نقشه توزیع جغرافیایی جهش‌های شایع در بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان با استفاده از نرم افزار GIS ترسیم گردید.

یافته‌ها: اگرچه ژن MEFV بیش از ۲۹۰ جهش دارد، تنها چهار جهش بین بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی (M694V, M694I, V726A, E148Q) شایع می‌باشد.

نتیجه‌گیری: جهش M694V شایع‌ترین جهش همراه بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی در سطح جهان بود. جهش E148Q با فرم خفیف بیماری همراه بود.

کلیدواژه‌ها: تب مدیترانه‌ای فامیلی، فراوانی، جهش ژن MEFV، جهان، ایران

هادی ث، ساری-ص ب، خامنیان ژ، دستگیری س. توزیع جغرافیایی موتاسیون‌های شایع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان. تصویر سلامت ۱۳۹۵؛ ۷(۲): ۲۴-۱۸.

۱. کارشناسی ارشد جغرافیای پزشکی، دانشکده جغرافیای و برنامه‌ریزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (Email: s.hadi225@yahoo.com)

۲. دکترای تخصصی اقلیم‌شناسی، استاد، دانشکده جغرافیا و برنامه‌ریزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۳. دکترای تخصصی پزشکی اجتماعی، استادیار، مرکز تحقیقات مدیریت خدمات بهداشتی درمانی تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۴. دکترای تخصصی اپیدمیولوژی، استاد، مرکز تحقیقات مدیریت خدمات بهداشتی درمانی تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

نویسنده (نویسندگان). این اثر به عنوان یک مقاله دسترسی آزاد تحت مجوز Creative Commons Attribution License توسط تصویر سلامت منتشر گردیده است. استفاده‌های غیر تجاری از این اثر به شرط ارجاع صحیح به اثر اصلی مجاز است.



مقدمه

است. جهت انجام مطالعه حاضر ابتدا کلیه بانک‌های اطلاعاتی دیجیتال (عمومی و فارسی) از جمله Ovid, Google Scholar, Pubmed, IranMedex, Irandoc, SID, Magiran, Medline همچنین منابع منتشر شده مکتوب شامل مجلات، پایان‌نامه‌ها، خلاصه مقالات کنفرانس‌های داخلی و خارجی و رفرنس مقالات یافت شده با استفاده از ترکیب کلمات کلیدی جهش ژن MEFV، فراوانی، تب مدیترانه‌ای فامیلی، جهان و ایران و معادل لاتین آن‌ها MEFV, Frequency, Familial Gene Mutation MEFV, Mediterranean Fever, World & Iran مورد جستجو قرار گرفتند. سپس برای تعیین و انتخاب عناوین مرتبط، فهرستی از تمام مطالعات موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی یاد شده توسط پژوهشگر تهیه گردید. لازم به ذکر است که جستجو در بانک‌های اطلاعاتی با صرف‌نظر از زمان انجام مطالعات و زبان چاپ آن‌ها انجام گرفت و همچنین محدودیتی از نظر سن و جنسیت افراد تحت مطالعه یا شغل آن‌ها اعمال نشد. در نهایت مطالعاتی که در عنوان یا چکیده به فراوانی جهش‌های ژن MEFV در بین بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی اشاره کرده بودند، انتخاب و مورد بررسی، تحلیل و خلاصه‌سازی قرار گرفت. در آخر نقشه توزیع جغرافیایی موتاسیون‌های شایع در بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان با استفاده از نرم افزار Arc GIS; Version 9.3 ترسیم گردید (شکل ۱).

یافته‌ها

ژن MEFV بیش از ۲۹۰ جهش دارد. شایع‌ترین جهش‌ها در بین بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی V726A, M694I, E148Q, M694V می‌باشد. به‌طور کلی در حدود ۸۰ درصد بیماران جهش ژن MEFV دیده شده که حدود ۵۷ درصد دو جهش، ۲۶ درصد یک جهش و ۱۶ درصد بدون جهش بوده‌اند (۶). مرور مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که میزان توزیع جهش‌های ژن MEFV در بین بیماران نقاط مختلف جهان متفاوت می‌باشد.

در اردن M694V شایع‌ترین جهش بود، ولی فراوانی V726A نیز بالا بود (۷). همچنین در طی مطالعات دیگر در اردن و لبنان جهش M694V و V726A به صورت شایع دیده شده است (۸). همین‌طور در طی مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ در بین کودکان اردن صورت گرفته بود، شایع‌ترین جهش در بین بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی M694V با ۶۴ درصد بود (۹). طی مطالعه‌ای شایع‌ترین جهش در سوریه با ۴۵ درصد M694V می‌باشد (۱۰). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ در بین ۱۰۳ کودک سوریه‌ای صورت گرفته بود، شایع‌ترین جهش را با ۳۶٫۴ درصد M694V بیان کرده‌اند (۱۱). در بین بیماران مصری جهش V726A بالاترین میزان را داشت (۱۲).

تب مدیترانه‌ای فامیلی شایع‌ترین نوع از سندرم‌های تب‌های دوره‌ای ارثی است. اولین بار تب مدیترانه‌ای فامیلی قبل از سال ۱۹۰۰ میلادی توصیف شده است؛ اما شناسایی کامل آن فقط در ۵۰ سال اخیر صورت گرفته است (۱). به طور کلی این بیماری از ناحیه مدیترانه و خاورمیانه سرچشمه گرفته و در میان نژادهای ترک، ارمنی، یهودی و عرب دیده می‌شود، ولی امروزه به دلیل مهاجرت‌های قومی وسیع به عنوان یک بیماری شایع قابل توجه است (۲). این بیماری به صورت حملات راجعه تب است که درد شکمی، درد قفسه سینه یا درد و التهاب مفصل و التهاب پوستی از جمله علائم بالینی شایع آن می‌باشد (۳). این حملات خود محدود شونده هستند که بین ۴-۱ روز طول می‌کشد. برخی حملات به قدری دردناک هستند که بیمار خانواده‌اش را مجبور به مراجعه به پزشک می‌کنند. خصوصاً درد شکمی در مواردی شبیه آپاندیسیت است که بیمار را به زیر تیغ جراحی غیرضروری می‌کشد (۴). ژن مسئول در فرد مبتلا به تب مدیترانه‌ای، ژن MEFV می‌باشد. ژن MEFV پروتئینی را کد می‌کند که در تنظیم کاهش التهاب نقش ایفا می‌کند. اگر این ژن دچار جهش شود، تنظیم‌کننده التهاب به طور صحیح صورت نمی‌پذیرد و بیمار دچار حملات تب می‌گردد. بیماری به دلیل جهش در ژن MEFV که روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ در موقعیت 16p3.3 قرار دارد، اتفاق می‌افتد و به طور اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد (۵). با توجه به الگوی وراثتی بیماری، برای ابتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی نیاز به وجود ۲ آلل ژن جهش یافته است که یکی از پدر و دیگری از مادر به ارث می‌رسد. بنابراین بیشتر والدین ناقل بیماری هستند تا این که به بیماری مبتلا باشند (۱). به دلیل وجود تظاهرات بالینی غیراختصاصی و عدم وجود تست دقیق تشخیصی، بیماران لازم است مورد بررسی‌های گسترده قرار گیرند. از این رو کلون کردن ژن بیماری از نظر بالینی اهمیت زیادی دارد؛ چرا که نشان دادن جهش در ژن MEFV می‌تواند وسیله‌ای برای تشخیص نهایی بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی باشد. به‌علاوه استفاده از تست‌های ژنتیک مولکولی امکان شناسایی افرادی از خانواده که در معرض بروز بیماری قرار دارند، ولی علائم بالینی در آن‌ها به‌طور کامل بروز نکرده را فراهم می‌کند. بدین ترتیب نتوانی حاصل از بیماری در فرد به حداقل خواهد رسید. بنابراین با توجه به افزایش تعداد مبتلایان به بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان و عدم وجود اطلاعات جامع در مورد شایع‌ترین جهش‌های ژن MEFV در بین این بیماران مطالعه حاضر صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به منظور بررسی یافته‌های مطالعاتی که در خصوص فراوانی جهش‌های ژن MEFV در بین بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان صورت گرفته، انجام شده

بود (۲۹). در مطالعه‌ای که در کرت در سال ۲۰۰۷ صورت گرفته بود M694V با ۲۷ درصد و E148Q با ۱۴ درصد به عنوان جهش شایع در بین بیماران بود (۳۰).

در سال ۲۰۱۲ پرکو (Perko) و همکارانش طی مطالعه‌ای شایع‌ترین جهش را در میان بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی در کشورهای مرکزی و جنوب شرقی اروپا (اسلوونی، جمهوری چک، اسلواکی، کرواسی، رومانی، مقدونیه، صربستان، مجارستان، لتونی و لیتوانی) مورد بررسی قرار دادند و شایع‌ترین جهش را در بین آن‌ها M694V با ۲۷ درصد، K695R با ۲۲ درصد، P369S با ۱۲ درصد، R408Q با ۱۲ درصد و I591T با ۷ درصد گزارش کرده‌اند (۳۱).

در طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲ موتاسیون‌های همراه بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در میان بیماران ارمنی آمریکا مورد بررسی قرار گرفته بود که شایع‌ترین جهش همراه در این بیماران M694V گزارش شده بود (۳۲).

مطالعات متعددی درخصوص فراوانی جهش‌های ژن MEFV در بین بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران صورت گرفته بود. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴ توسط میرحسینی انجام گرفته بود، در ایران شایع‌ترین جهش در بین بیماران M694V با ۲۷.۴ درصد بیان شده بود که به دنبال آن جهش‌های E148Q با ۱۴ درصد، M694I با ۷ درصد و V726A با ۴.۹ درصد قرار داشتند (۳۳). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲ در شمال غرب ایران جهش E148Q با ۰.۱۱۵ درصد شایع‌ترین جهش بود (۳۴). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ در اردبیل صورت گرفته بود، جهش M694V با ۴۲.۴ درصد در بین بیماران رایج بود (۳۵). اسماعیلی و همکارانش در سال ۲۰۰۸ جهش M694V با ۲۸ درصد به عنوان جهش شایع در میان بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی در تبریز مطرح کرده‌اند (۳۶). بیداری و همکارانش شایع‌ترین جهش‌های ژن MEFV را در بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران مورد بررسی قرار دادند که جهش‌های M680I با ۱۶.۶۷ درصد، M694V با ۱۱.۱۱ درصد و V726A با ۱۱.۱۱ درصد به عنوان شایع‌ترین جهش‌ها شناخته شده‌اند (۳۷). در مطالعه‌ای که توسط بنیادی و همکارانش در شمال غرب ایران انجام شده جهش M694V با ۴۲ درصد بالاترین فراوانی را به خود اختصاص داده بود (۳۸). طی مطالعه‌ای که میان بیماران ایرانی انجام داده بودند شایع‌ترین جهش را با ۲۹.۶ درصد M694V بیان کرده بودند (۳۹). صالح زاده و همکارانش طی مطالعه‌ای در اردبیل جهش M694V با میانگین ۲۳ درصد به عنوان شایع‌ترین جهش معرفی کرده‌اند (۴۰). شینر (Shinar) و همکارانش گروهی از یهودیان ایرانی مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی را مورد مطالعه قرار داده که علاوه بر جهش‌های شایع یک جهش نادر A653H و یک جهش جدید G632S را ملاحظه کرده‌اند، که این جهش جدید با یک فنوتیپ مجزا همراه بود (۴۱).

جهش M694V در بین بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی در آفریقای شمالی و به ترتیب در میان تونس‌ها با ۵۰ درصد و در بین مراکشی‌ها با ۴۹ درصد شایع بود، در حالی که در میان بیماران الجزایری جهش M694I با ۸۰ درصد بالاترین فراوانی جهش‌های ژن MEFV را به خود اختصاص داده بود (۱۳).

طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۰ در اسرائیل توزیع چهار جهش ژن MEFV مورد بررسی قرار گرفته، که در این مطالعه M694V ۸۴.۴ درصد، V726A ۹ درصد، E148Q ۶.۶ درصد و M680I صفر درصد را در این بررسی به خود اختصاص داده بودند (۱۴). طی مطالعه‌ای دیگر که در اسرائیل انجام شده بود، V726A به عنوان جهش شایع شناخته شده بود که به دنبال آن جهش‌های M694V، M680I، M694I قرار داشت (۱۵).

در فلسطین دو جهش M694V با ۴۹ درصد و V726A با ۱۶.۷ درصد به صورت شایع در بین بیماران دیده می‌شد که حدود یک سوم از بیماران یکی از جهش‌ها را داشتند و این نشان دهنده‌ی این است که یا جهش‌های دیگر تست نشده و یا این‌که هنوز ناشناس هستند (۱۶).

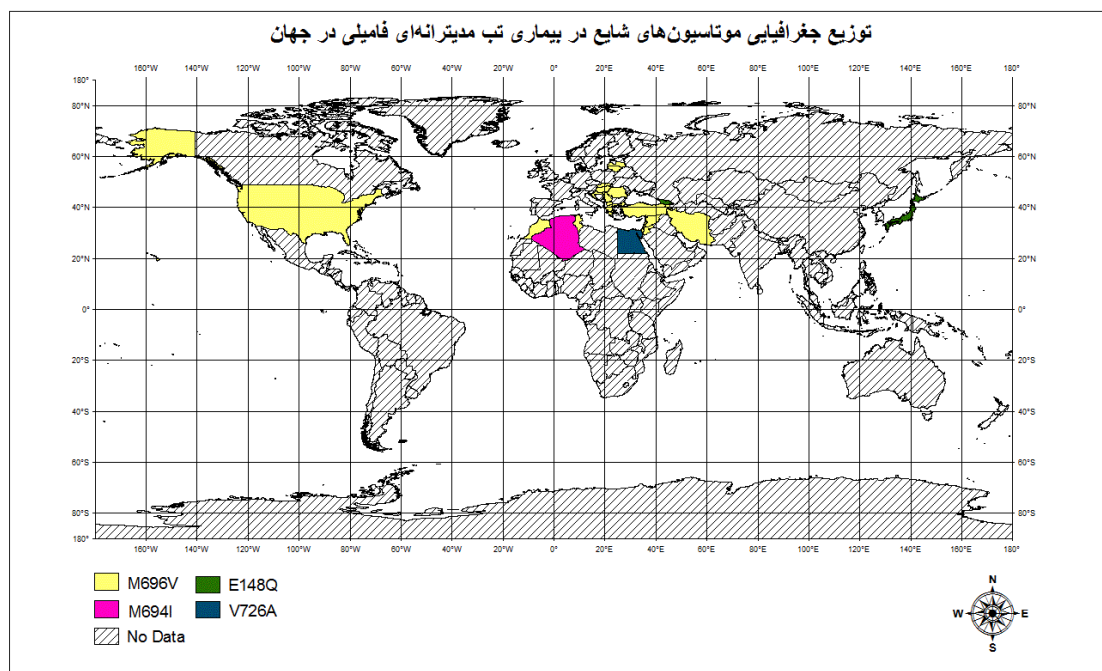
در طی مطالعات گوناگونی که در نقاط مختلف ترکیه صورت گرفته است، جهش M694V با میانگین ۴۵ درصد به عنوان شایع‌ترین جهش در میان بیماران ترکیه شناخته شده بود (۲۰-۱۷). اما در طی مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ در ترکیه جهش E148Q با ۳.۶ درصد به عنوان شایع‌ترین جهش مطرح شده بود (۲۱). همین‌طور در طی دو مطالعه‌ای که بین کودکان در جنوب شرق ترکیه در سال ۲۰۱۴ و ۲۰۱۵ صورت گرفته بود جهش E148Q با میانگین ۳۵ درصد بالاترین فراوانی را دارا بود (۲۲ و ۲۳).

در طی مطالعه‌ای در میان ارمنی‌ها جهش M694V با ۵۰.۶ درصد بالاترین فراوانی را داشت که به دنبال آن جهش‌های V726A با ۲۲.۳ درصد، M680I با ۱۸.۷ درصد، R76IH با ۳.۲ درصد و E148Q با ۲.۲ درصد قرار داشتند (۲۴). در طی مطالعه‌ی دیگر که در سال ۲۰۱۳ در ارمنستان صورت گرفته بود، نشان داده که M694V با ۵۸ درصد شایع‌ترین جهش می‌باشد و به دنبال آن جهش‌های V726A با ۲۰.۴ درصد و M680I با ۱۵.۷ درصد قرار داشتند (۲۵).

طی مطالعه‌ای در گرجستان شایع‌ترین جهش‌ها را به ترتیب E148Q، M680I، M694V، V726A گزارش کرده‌اند (۲۶).

در طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲ در ژاپن E148Q با ۳۱.۳ درصد بالاترین فراوانی را داشت که به دنبال آن M694I با ۲۹.۴ درصد قرار داشت (۲۷). در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۴ در ژاپن نیز E148Q با ۴۰.۲ درصد و بعد از آن M694I با ۲۱ درصد به عنوان شایع‌ترین جهش‌ها مطرح بودند (۲۸).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲ در قبرس نشان داده که جهش‌های V726A با ۲۵ درصد، F479L با ۲۰.۶ درصد و M694V با ۱۷.۶ درصد در بین بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی رایج



شکل ۱. نقشه توزیع جغرافیایی موتاسیون‌های شایع در بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان

بحث و نتیجه گیری

از بین جهش‌های ژن MEFV که شناسایی شده‌اند، طی بررسی مطالعات در پژوهش حاضر تنها چهار جهش M694V, V726A, M694I, E148Q جزو شایع‌ترین جهش‌های همراه بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی می‌باشد که فراوانی آن با توجه به گروه‌های جمعیتی متفاوت تغییر می‌کند. از بین شایع‌ترین جهش‌های مذکور به استثنای جهش M694I که در جمعیت بیمار ارمنستان دیده نشده بود، سایر جهش‌ها در سراسر نواحی مدیترانه انتشار یافته بود. بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در نواحی مدیترانه و در میان نژادهای ترک، ارمنی، یهود و عرب شایع می‌باشد (۲). طبق نتایج حاصل از مطالعه حاضر جهش M694V به عنوان شایع‌ترین جهش در نواحی مدیترانه مطرح بود. در بین کشورهای مرکزی و جنوب شرق اروپا، آمریکا و آفریقای شمالی به جز الجزایر جهش M694V در بین بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی رایج بود. تنها در کشور ژاپن جهش E148Q به عنوان جهش شایع شناخته شده بود. البته در گرجستان نیز طی مطالعه‌ای جهش E148Q بالاترین فراوانی را دارا بود (۲۶) که نتایج این مطالعات در تضاد با سایر مطالعاتی می‌باشد که در آنها جهش E148Q به عنوان یک جهش نادر محسوب می‌شود. جهش V726A نیز فقط در بین بیماران مصر و قبرس فراوانی بالایی داشت.

جهش M694V با نوع شدید بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی همراه است در حالی که جهش‌های E148Q, M694I, V726A با نوع خفیف بیماری در ارتباط هستند (۴۲). به طور کلی جهش M694V با حدود ۴۰ درصد بالاترین فراوانی را در بین بیماران نواحی مدیترانه، کشورهای مرکزی و جنوب شرق اروپا، آمریکا و آفریقای شمالی (به جز الجزایر) به خود اختصاص داده بود. تنها در کشور ژاپن جهش E148Q با حدود ۳۵ درصد به عنوان جهش شایع مطرح بود. فراوانی بالای چهار جهش ژن MEFV در بین بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان می‌تواند نشانگر این باشد که یا جهش‌های دیگر تست نگردیده و یا اینکه هنوز ناشناخته هستند.

تضاد منافع

بدینوسیله نویسندگان اعلام می‌کنند این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچگونه تضاد منافی با سازمان و اشخاص دیگری ندارد.

تقدیر و تشکر

این اثر حاصل پایان‌نامه دانشجویی کارشناسی ارشد با کد پایان‌نامه ۲۲۷۷۱۲۴ است. نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی صمیمانه خود را از گروه پژوهش جغرافیای دانشگاه تبریز اعلام می‌دارند.

References

1. Klippel J H. Text book of Rheumatology (2th ed). London: Mosby.1999; 1-4.
2. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ. et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *The American Journal of Human Genetics*. 1999 Apr 30;64(4):949-962. DOI:10.1086/302327
3. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hospital practice (1995)*. 1998 Apr;33(4):131-134. PMID: 9562837
4. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):659-64. PMID: 9500348
5. Medlej-Hashim M1, Loiselet J, Lefranc G, Mégarbané A. Familial Mediterranean fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante*. 2004 Oct-Dec;14(4):261-266.PMID: 15745878
6. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005 Jan 1;84(1):1-1. PMID: 15643295
7. Medlej-Hashim M, Rawashdeh M, Chouery E, Mansour I, Delague V, Lefranc G. et al. Genetic screening of fourteen mutations in Jordanian familial Mediterranean fever patients. *Human mutation*. 2000 Apr 1;15(4):384-384. PMID: 10737992
8. 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. *European journal of medical genetics*. 2005 Dec 31;48(4):412-20. PMID: 16378925
9. Al-Wahadneh AM, Dahabreh MM. Familial Mediterranean fever in children: a single centre experience in Jordan. *East Mediterr Health J*. 2006 Nov;12(6):818-23. PMID: 17333828
10. 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. *European journal of medical genetics*. 2006 Dec 31;49(6):481-6.PMID: 16627024
11. Jarjour RA, Al-Berrawi S. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype-genotype correlation. *Rheumatology international*. 2014;35(4):629-34. PMID: 25150514
12. El-Garf A, Salah S, Iskander I, Salah H, Amin SN. MEFV mutations in Egyptian patients suffering from familial Mediterranean fever: analysis of 12 gene mutations. *Rheumatology international*. 2010 Aug 1;30(10):1293-8. PMID: 19777236
13. Belmahi L, Sefiani A, Fouveau C, Feingold J, Delpech M, Grateau G. et al. Prevalence and distribution of MEFV mutations among Arabs from the Maghreb patients suffering from familial Mediterranean fever. *Comptes rendus biologies*. 2006 Feb 28;329(2):71-4. PMID: 16439335
14. Stoffman N, Magal N, Shohat T, Lotan R, Koman S, Oron A. et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. *European Journal of Human Genetics*. 2000 Apr 1;8(4):307-10. PMID: 10854115
15. Shinawi M, Brik R, Berant M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: high gene frequency and heterogeneous disease among an Israeli-Arab population. *J Rheumatol* 2000;27:1492-1495. PMID: 10852276
16. Ayesh SK, Nassar SM, Al-Sharef WA, Abu-Libdeh BY, Darwish HM. Genetic screening of familial Mediterranean fever mutations in the Palestinian population. *Saudi Med J* 2005;26:732-737. PMID: 15951859
17. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N. et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Human mutation*. 2000 Jan 1;15(1):118-9. PMID: 10612841
18. 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. *European journal of human genetics*. 2001 Jul 1;9(7):553-5. PMID: 11464248
19. Coker I, Colak A, Yolcu I, Türkön H, Nalbantoglu SM. MEFV-Mutationsspektrum bei familiärem Mittelmeerfieber (FMF). *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2011 Aug 1;70(6):511-6. DOI: 10.1007/s00393-011-0751-4
20. Dunder M, Kiraz A, Emirogullari EF, Saatci CE, Taheri S, Baskol M. et al. A molecular analysis of familial Mediterranean fever disease in a cohort of Turkish patients. *Annals of Saudi medicine*. 2011 Dec;32(4):343-8. PMID: 22705602
21. Yalcinkaya F, Duzova A, Gonen S, Ozcakar B, Baskin E, Ozkaya O. et al. PW01-003-Frequency of MEFV mutations in Turkish population. *Pediatric Rheumatology*. 2013 Nov 1;11(1):1. DOI: 10.1186/1546-0096-11-S1-A56
22. Oztuzcu S, Ulaşlı M, Ergun S, İçci YZ, İçci M, Bayraktar R. et al. Screening of common and novel familial mediterranean fever mutations in south-east part of Turkey. *Molecular biology reports*. 2014 Apr 1;41(4):2601-7. PMID: 24469716
23. Uluca Ü, Ece A, Şen V, Coşkun S, Güneş A, Yel S. et al. High frequency of E148Q sequence variation in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Archivos argentinos de pediatria*. 2015 Apr;113(2):133-40. PMID: 25727825

24. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008 Mar;156:105-11. PMID: 18403822
25. Amaryan G, Sarkissian T, Hayrapetyan H, Tadevosyan A. PW01-033-Phenotype-genotype in Armenian children with FMF. *Pediatric Rheumatology*. 2013 Nov 1;11(1):1-2. DOI: 10.1186/1546-0096-11-S1-A86
26. Pagava K, Rauscher B, Korinteli I, Shonvadze D, Kriegshauser G, Oberkanins C. Familial mediterranean Fever in georgia. *Georgian medical news*. 2014 May(230):79-82. PMID: 24940862
27. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M. et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*. 2012 Nov 1;91(6):337-43. PMID: 23111802
28. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda SI. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep 27;16(5):439. PMID: 25261100
29. Deltas CC, Mean R, Rossou E, Costi C, Koupepidou P, Hadjiyanni I. et al. Familial Mediterranean fever (FMF) mutations occur frequently in the Greek-Cypriot population of Cyprus. *Genetic testing*. 2002 Mar 1;6(1):15-21. PMID: 12180071
30. Fragouli E, Eliopoulos E, Petraki E, Sidiropoulos P, Aksentijevich I, Galanakis E. et al. Familial Mediterranean Fever in Crete: a genetic and structural biological approach in a population of 'intermediate risk'. *Clinical genetics*. 2008 Feb 1;73(2):152-9. PMID: 18177465
31. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Sediva A, Dallos T, Harjaček M. et al. PRoS-FINAL-2209: MEFV gene mutations in central and south-eastern European countries. *Pediatric Rheumatology*. 2013 Dec 5;11(Suppl 2):P199. DOI:10.1186/1546-0096-11-S2-P199
32. Ong FS, Vakil H, Xue Y, Kuo JZ, Shah KH, Lee RB. et al. The M694V mutation in Armenian-Americans: a 10-year retrospective study of MEFV mutation testing for familial Mediterranean fever at UCLA. *Clinical genetics*. 2013 Jul 1;84(1):55-9. PMID: 23038988
33. Mir Hasani Moghaddam J, Zali M, Taghizadeh F, Norouzi N, Narimani A, Peyman S. et al. MEFV gene mutations in Iranian patients with familial Mediterranean fever (FMF). *Research in Medicine*. 2004; 28 (4) :315-320
34. Karimi A, Jabbarpour Bonyadi M, Esmaili M, Dastgiri S. Study of Four Common Mutations of Familial Mediterranean Fever in North-West of Iran. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2012; 12 (3) :292-302.
35. Bonyadi M, Esmaili M, Jalali H, Somi MH, Ghaffari A, Rafeey M. et al. Ardalan MR. MEFV mutations in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Clinical genetics*. 2009 Nov 1;76(5):477-80. PMID: 19863562
36. Esmaili M, Bonyadi M, Rafeey M, Sakha K, Somi MH. Common MEFV mutation analysis in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. In *Seminars in arthritis and rheumatism 2008 Apr 30 (Vol. 37, No. 5, pp. 334-338)*. WB Saunders. PMID: 18006045
37. Bidari A, Ghavidel-Parsa B, Najmabadi H, Talachian E, Haghghat-Shoar M, Broumand B. et al. Common MEFV mutation analysis in 36 Iranian patients with familial Mediterranean fever: clinical and demographic significance. *Modern rheumatology*. 2010 Dec 1;20(6):566-72. PMID: 20549290
38. Bonyadi MJ, Gerami SM, Somi MH, Dastgiri S. MEFV mutations in Northwest of Iran: a cross sectional study. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2015 Jan;18(1):53. PMID: 25810876
39. Hosseini M, Dolatshahi E, Ebadi H, Zahedi-Shoolami L. Familial Mediterranean fever in the Iranian population: MEFV mutations in different ethnic groups. *Indian Journal of Rheumatology*. 2014 Mar 31;9(1):4-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injr.2013.10.002>
40. Salehzadeh F, Asl MJ, Asl SH, Jahangiri S, Habibzadeh S. MEFV Gene Profile in Northwest of Iran, Twelve Common MEFV Gene Mutations Analysis in 216 Patients with Familial Mediterranean Fever. *Iranian journal of medical sciences*. 2015 Jan;40(1):68. PMID: 25648235
41. Shinar Y, Kuchuk I, Menasherow S, Kolet M, Lidar M, Langevitz P. et al. Unique spectrum of MEFV mutations in Iranian Jewish FMF patients-clinical and demographic significance. *Rheumatology*. 2007 Nov 1;46(11):1718-22. PMID: 17938136
42. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002; 10:145-149. PMID: 11938447