Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 19, No. 1, Spring 2019, Pages 110-116

MEFV Gene Variant Alleles in Normal Population of Northwest of Iran, Ardabil Province

Salehzadeh F[1], Sharghi A[2], Motayagheni A[3], Hoseini Asl S[4], Mottaghi M[3], Sarkhanlou S*[3]

1. Department of Pediatric, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil , Iran
2. Department of Community Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
3. Medical Student, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
4. Laboratory of Medical Genetics, Imam Khomeini Hospital, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

**** Corresponding author.*** Tel: +984533534741, Fax: +984533534703, E-mail: sepehr.sarkhanloo@gmail.com

Received: Nov 21, 2018 Accepted: Feb 19, 2019

ABSTRACT

Background & objectives: *MEFV* gene has a major role in Familial Mediterranean Fever (FMF) as an auto-inflammatory disorder. FMF is most often seen in the people of the Mediterranean area. Considering the significant role of the MEFV gene in many rheumatologic diseases and even non-rheumatologic disorders, it is necessary to identify different variations of these mutations in the healthy and normal population of this area.

Methods: 224 healthy people entered into this study. The blood samples were screened for the 12 most common *MEFV* gene variants according to manufacturer's instructions. (FMF Strip Assay, Vienna lab, Vienna, Austria)

They filled a questionnaire containing the required information. All patients were initially evaluated for the FMF symptoms and signs in themselves and their first-degree relatives based on clinical criteria. Chi-squared test and t-test were employed for statistical analysis using SPSS ver.24.

Results: Among 224 cases, 113 cases (50.4%) were male, and 111 cases (49.6%) were female. *MEFV* mutations were detected in 57 patients (25%) of them, 28 cases were male (49.1%) and 29 cases were female (50.9%). The most frequent mutations were E148Q (18.3%, 41cases), followed by P369S (3.1%, 7 cases), V726A (2.2%, 5cases), A744S (1.3%, 3cases), F479L, M694V and R761H (0.8%, each 2 cases), and eventually K695R (0.4%) respectively. Some mutations such as M694I, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del were not seen in these samples. There were compound heterozygous mutations of E148Q/P369S, E148Q/V726A, E148Q/P369S, and P369S / F479L in normal population without any findings in favor of FMF.

Conclusion: Twenty-five percent of the normal population of the northwest of Iran carrying a heterozygous variant of the *MEFV* gene, E148Q (18.3%) as a most common mutation, which can be considered as a normal variant in the healthy population. The presence of M694I, M680I (G/C), M680I (G/A) and I692del mutations in the normal population can be interpreted with cautiously, while particular compound heterozygous mutations can be considered as normal variants.

Keywords: *MEFV* mutations; FMF Gene; Northwest of Iran; Ardabil

واریانت‌های ژن MEFV در جمعیت نرمال شمالغرب ایران (استان اردبیل)

فرهاد صالح زاده[۱]، افشان شرقی[۲]، آتنا متیقنی[۳]، سعید حسینی اصل[٤]، مهسا متقی[۳]، سپهر سرخانلو[۳]*

۱. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۲. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۳. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
٤. گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
* نویسنده مسئول. تلفن: ۰٤۵۳۳۵۳٤۷٤۱ فاکس: ۰٤۵۳۳۵۳٤۷۰۳ پست الکترونیک: a.sharghi@arums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: ژن MEFV نقش برجسته ای در بیماری خود التهابیFMF دارد. این بیماری بیشتر در ساکنین مناطق مدیترانه ای دیده می‌شود. با در نظر گرفتن نقش این ژن در بسیاری از بیماری‌های روماتیسمی و حتی غیر روماتیسمی، شناسایی واریاسیون‌های مختلف این موتاسیون در جمعیت نرمال این مناطق هدف این مطالعه بود.

روش کار: تعداد ۲۲٤ نفر از افراد فاقد بیماری FMF وارد مطالعه شدند. نمونه خون این افراد از نظر ۱۲ واریاسیون شایع ژن MEFV غربالگری گردید. شرکت کنندگان پرسشنامه ای شامل داده های مورد نیاز را تکمیل نموده و از نظر علائم و یافته های بالینی بیماری در خود و بستگان درجه یک مورد ارزیابی قرار گرفتند. جهت تحلیل آماری از آزمون‌های کای دو و تی مستقل در نرم افزار SPSS-24 استفاده گردید.

یافته ها: از ۲۲٤ موردی که وارد مطالعه شدند، ۱۱۳ مورد (٥۰/٤٪) مرد و ۱۱۱ مورد (٤۹/٦٪) زن بودند. افراد بررسی‌شده ۵۷ مورد (۲۵٪) جهش داشتند که ۲۸ مورد مرد (٤۹٪) و ۲۹ مورد زن (٥۱٪) بودند. بیشترین موتاسیون یافت‌شده به ترتیب E148Q با ٤۱ مورد (۱۸/۳٪)، سپس P369S با ۷ مورد (۳/۱٪) و V726A ۵ مورد (۲/۲٪) بود. از جهش A744S ۳ مورد (۱/۳٪) و از F479L و M694V و R761H هر کدام ۲ مورد (۰/۸٪) همچنین از جهش K695R تنها یک مورد (۰/٤٪) دیده شد و نهایتاً جهش‌های M680I(G/C)،M680I(G/A)، I692del، M694I دیده نشد. جهش های هتروزیگوت ترکیبی E148Q/P369S, E148Q/V726A, E148Q/P369S, P369S / F479L در جمعیت نرمال بدون هیچ ارتباطی با بیماری FMD مشاهده شد.

نتیجه گیری: ۲۵ درصد از جمعیت نرمال شمالغرب ایران واریاسیون‌های ژن MEFV بصورت هتروزیگوت دارند که شایع‌ترین آن موتاسیون E148Q می‌باشد که می‌تواند یک واریانت نرمال جامعه در فقدان علایم بالینی در نظر گرفته شود. همچنین جهش‌های M680I(G/C)،M680I(G/A)، I692del و M694I در جمعیت نرمال دیده نشدند، لذا در صورت مشاهده حتی به صورت هتروزیگوت می‌توانند یک واریاسیون بیمارگونه تلقی شوند.

واژه های کلیدی: موتاسیون MEFV، ژن FMF، شمالغرب ایران، اردبیل

دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۳۰ **پذیرش:** ۱۳۹۷/۱۱/۳۰

مقدمه

بیماری FMF[1] یک بیماری ژنتیکی خود التهابی است از طریق ژن MEFV به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد. FMF در حاشیه دریای مدیترانه، نژادهای ترک، یهودی‌ها، عرب و ارمنی شیوع بیشتری دارد. شیوع این بیماری در جمعیت‌های با خطر بالا حدود ۳-۱ در هر ۱۰۰۰نفر و در سایر اقوام نادر است. ژن مسئول بیماری، ژنMEFV می‌باشد [۳-۱].

[1] Familial Mediterranean Fever

محل این ژن روی کروموزوم ۱۶ (P13.3) تعیین شده است. سنتز پروتئینی به نام Pyrin را کد می‌کند که این پروتئین در واقع در کاهش التهاب نقش موثری دارد و درصورت جهش تنظیم کاهنده التهاب به صورت صحیح رخ نمی‌دهد. تاکنون بیش از ۳۴۳ جهش روی ژن MEFV شناخته شده است [۷-٤].

این بیماری با تب‌های راجعه و التهاب غشاهای سروزی مشخص می‌شود که منجر به درد شکم، درد مفصل و دردهای سینه ای می‌شود. برخی بیماری‌های دیگری که با التهاب عروق خونی مشخص می‌شوند (واسکولیت‌ها) مثل پورپورای هنوخ شوئن لاین و پلی‌آرتریت ندوزا در کودکان مبتلا به FMF شایع‌تر است. شدیدترین عارضه ای که در موارد درمان‌نشده FMF دیده می‌شود بروز آمیلوئیدوزیس است [۸].

علائم این بیماری می‌تواند در دهه اول زندگی بروز کند. بیش از ۸۳ درصد بیماران علائم این بیماری را در دوران کودکی و نوجوانی نشان می‌دهند (۹،۱۰). تشخیص بیماری FMF بر اساس کرایتریاهای بالینی Tel-hashomer و بررسی ژنتیک صورت می‌گیرد [۱۱] (جدول ۱).

Table 1. Tel-Hashomer diagnosis criteria

Major criteria:
1-Recurrent febrile episodes associated with peritonitis, pleuritis or synovitis
2-Amyloidosis of AA-type without a predisposing disease
3-Favorable response to daily colchicine
Minor criteria:
1-Recurrent febrile episodes
2-Erysipelas-like erythema
3-Positive history of familial Mediterranean fever in a first degree relative
Definite Diagnosis: The diagnosis if definite is 2 major or 1 major + 2 minor criteria are met.
Probable diagnosis: The diagnosis is probable if 1 major + 1 minor criterion are met.

با توجه به اهمیت بیماری FMF و شیوع آن در منطقه که حدودا ۰/۱ درصد است و ارتباط معنی‌دار نقش این ژن (MEFV) در بسیاری از بیماری‌های روماتولوژیک نظیر بهجت، PAN[1]، HSP[2] و حتی بیماری‌های غیر روماتولوژیک، لزوم شناسایی انواع واریاسیون‌های این ژن در جمعیت نرمال از نظر پایه‌ریزی مطالعات مختلف و نقش آن در اتیولوژی بیماری‌ها اهمیت دارد.

روش کار

این مطالعه توصیفی- مقطعی طی دو سال بر روی افراد بالای ٤۰ سال مراجعه کننده به مرکز آنژیوگرافی بیمارستان سطح سه درمانی- آموزشی انجام شد. کد اخلاق ثبت شده برای مقاله IR.ARUMS.REC.1397.045می باشد.

معیارهای ورود به مطالعه

- افراد بالای ٤۰ سال؛
- بر اساس معیارهای بالینی و ژنتیکی هیچ نشانه ای از FMF و تب‌های دوره ای در این افراد و اقوام درجه یک و پدر و مادر وجود نداشته باشد (جدول ۱).
- نداشتن بیماری‌های روماتولوژیک دیگر نظیر RA، بهجت، واسکولیت‌ها و...

از لحاظ توزیع جعرافیایی جمعیت هر شهر از سایت رسمی آمار ایران استخراج شد و نمونه‌ها به نسبت جمعیت هر منطقه محاسبه و تعیین مطالعه شدند که سهم اردبیل ۱۰۳ نفر (٤٦/۱٪)، بیله سوار ۹ نفر (٤/۱٪)، پارس آباد ۳۰ نفر (۱۳/٦٪)، سرعین ۳ نفر (۱/۳٪)، کوثر ٤ نفر (۱/٦٪)، گرمی ۱۳ نفر (۵/۷٪)، مشکین ۲٦ نفر (۱۱/۵٪)، نمین ۱۰ نفر (٤/۵٪)، نیر ۳ نفر (۱/٤٪) و خلخال ۲۳ نفر (۹/۸٪) بود. تعداد نمونه‌ها بر اساس فرمول کوکران انتخاب شد که نهایتاً ۲۲٤ مورد وارد مطالعه شدند.

[1] Polyarthritis Nodosa
[2] Henoch Schonlein Purpura

نمونه‌ها جهت ارزیابی ۱۲ موتاسیون شایع ژن MEFV توسط تست RDB (FMF StripAssay, Vienna Lab, Vienna, Austria) طبق دستورالعمل کارخانه سازنده مورد بررسی قرار گرفت.

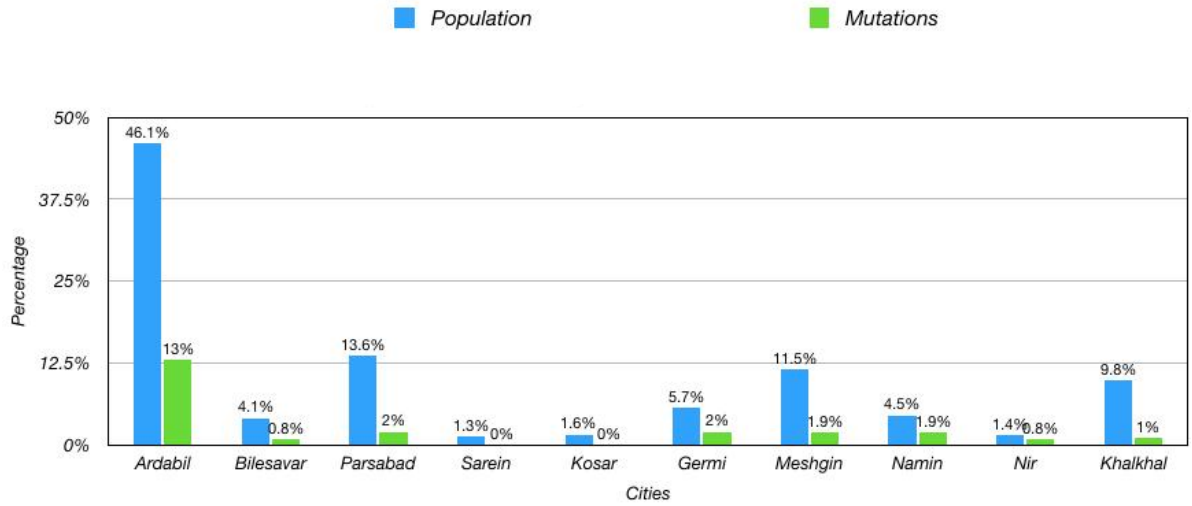
افراد مورد مطالعه به پرسشنامه‌هایی که شامل اطلاعاتی نظیر جنسیت بیماران، محل زندگی بیماران، سابقه بیماری‌های خانوادگی و سابقه سایر بیماری‌های روماتولوژیکی بود پاسخ دادند. هر فرد مورد مطالعه در ابتدا از نظر نداشتن بیماری FMF در خود و اقوام درجه یک و پدر و مادر بر اساس معیارهای بالینی و ژنتیکی مورد ارزیابی قرار گرفت (جدول ۱).

داده‌ها پس از جمع آوری کدگذاری شده و وارد نرم‌افزار آماری SPSS-24 شدند. سپس با استفاده از روش‌های آمار تحلیلی شامل مربع کای و آزمون تی تجزیه و تحلیل شده و با روش‌های آمار توصیفی در قالب جدول و نمودار تنظیم شدند. در تمامی آزمون‌های ذکر شده سطح معنی داری ۰/۰۵ قرار داده شد.

یافته ها

از ۲۲٤ موردی که بررسی شدند ۱۱۳ مورد مرد و ۱۱۱ مورد زن بودند که سهم مردان ۵۰/٤ و زنان ٤۹/۶ درصد بود.

در ۵۷ نفر از کل بیماران جهش دار (۲۵٪) ۲۸ نفر مرد (٤۹/۱٪) و ۲۹ نفر زن (۵۰/۹٪) بودند. تحلیل‌های آماری نشان داد که رابطه ای میان جنسیت و جهش وجود ندارد. همچنین فراوانی جهش‌ها به تفکیک شهرهای استان مطابق با نمودار ۱ به دست آمد که بیشترین فراوانی با توجه به جمعیت مربوط به شهر اردبیل بود. از نظر نوع جهش‌ها بیشترین فراوانی مربوط به جهش E148Q با ٤۱ مورد (۱۸/۳٪) سپس P369S با ۷ مورد (۳/۱٪) و V726A ۵ مورد (۲/۲٪) بود. از جهش A744S ۳ مورد (۱/۳٪) و از F479L و M694V و R761H هر کدام ۲ مورد (۰/۸٪) و نهایتاً از جهش K695R تنها یک مورد (۰/٤٪) دیده شد (جدول ۲).



نمودار ۱. فراوانی جهش‌ها به تفکیک شهرهای استان

جدول ۲. فراوانی جهش‌ها

موتاسیون	درصد
E148Q	18.3
P369S	3.1
V726A	2.2
A744S	1.3
F476L	0.8
M694V	0.8
R761H	0.8
K695R	0.4

لازم به ذکر است به علت وجود ٤ نمونه که در هر دو آلل خود جهش داشتند، جهش در این افراد مضاعف حساب شد. همچنین موتاسیون‌های M694I, M680I(G/C), M680I(G/A), I692del در جمعیت نرمال مطالعه حاضر دیده نشدند.

چهار مورد در هر دو آلل جهش داشتند این جهش‌ها عبارت بودند از: E148Q/P369S و E148Q/V726A و E148Q/P369S و P369S/F479L که در ۳ مورد از این موارد جهش P369S دیده شد که از لحاظ آماری رابطه معنی‌داری بین وجود جهش P369S و داشتن جهش در هر دو آلل وجود داشت.

بحث

هدف مطالعه حاضر تعیین واریاسیون‌های ژن MEFV در بین جمعیت نرمال منطقه بود که این فراوانی ۲۵ درصد برآورد شد که میزان قابل توجهی می‌باشد.

در مطالعه کوشکون[1] و همکاران که با عنوان بررسی توالی موتاسیون ژنی MEFV در بیماران مبتلا به تب مدیترانه ای انجام شد، ۲۲۰ بیمار مبتلا به بیماری تب مدیترانه ای با یک گروه ۲۲۸ نفری به عنوان گروه کنترل مقایسه شد. پنج جهش مورد بررسی M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, E148Q بودند. مشخص شد که بیان جهش E148Q به طور قابل ملا حظه ای (۱۰/۵٪) در گروه کنترل بیشتر است [۱۲]. در مطالعه حاضر هم بیشترین جهشی که مشاهده شد E148Q (۱۸/۳٪) بود.

[1] Coşkun

در مطالعه حاضر ٤ نفر با جهش هتروزیگوت مرکب دیده شدند (E148Q/P369S، E148Q/V726A، E148Q/P369S و P369S/F479L) ولی هیچ یک از این افراد با وجود داشتن موتاسیون مرکب علائمی از FMF و یا سایر بیماری‌های روماتولوژیک نداشتند. به نظر می‌رسد همچنان‌که در منابع متعدد تاکید شده است، بروز بیماری FMF علاوه بر زمینه ژنتیک با سایر فاکتورهای محیطی هم مرتبط است [۱۳].

در مطالعه بنیادی[2] و همکاران که با عنوان شیوع موتاسیون ژنFMF در جمعیت ترک‌های آذری ایران انجام شد، ۲۰۰ مورد وارد مطالعه شدند و پنج موتاسیونMEFV در آنها بررسی شد (M694V, V726A, M680I, M694I, E148Q). و در پایان مشخص شد که ۲۵ درصد از جمعیت نرمال موتاسیون دارند. شایع‌ترین موتاسیون E148Q با ۱۱/۵درصد و سپس موتاسیون V726A با ۱/۷۵ درصد بود [١٤]. مطالعه حاضر با بررسی ۱۲ موتاسیون صورت گرفت و همین نتیجه، ولی با درصد بالاتر مشاهده شد که E148Q (18.3%)، P369S (3.1%) و V726A (2.2%) بودند.

در مطالعه عبادی و همکاران که با عنوان طیف موتاسیون‌های ژن MEFV در جمعیت مبتلا به FMF انجام شد ۳۹۰ نمونه که طبق معیار Tel-Hashomer کرایتریای FMF را داشتند. ۱۲ جهش شایع MEFV در آنها انجام شد. ۲۳٤ مورد (٦٠٪) حداقل یک جهش از جهش‌های شایع MEFV داشتند. در ۱۵۶ مورد (٤٠٪) هیچ موتاسیونی یافت نشد. شایع ترین موتاسیون M694V(13.6%) بود، سپس E148Q(10.4%)، M694I(6.5%)،V726A(4.1%) و M680I(3.8%) بودند [۱۵].

در مطالعه صالح زاده و همکاران که با عنوان دوازده موتاسیون شایع ژن MEFV در ۲۱۶ بیمار مبتلا به FMF در شمالغرب ایران انجام شد [۱]، شایع‌ترین موتاسیون‌ها به ترتیب M694V با ۲۳/۶، V726A با

[2] Bonyadi

۱۱/۱، E148Q با ۹/۹، M680I با ۹، R761H با ۳/٤ و M694I با ۳ درصد بودند. در حالی که در جمعیت نرمال منطقه شایع‌ترین جهش (18.3%) E148Q، P369S (3.1%)، V726A (2.2%)، M694V (0.8%) می‌باشند که نشان دهنده ژنوتیپ کاملاً متفاوت بیماری و افراد نرمال جامعه می‌باشد. همچنین مطالعه صالح زاده نتایج تقریباً مشابه با مطالعه عبادی را در گروه بیماران نشان می‌دهد.

بنابراین می‌توان نتیجه گرفت در صورتی‌که در فرد بدون علایم FMF به طور تصادفی موتاسیون MEFV ژن به صورت واریانت E148Q دیده شود و یا چنانچه در مطالعاتی که روی نقش MEFV ژن بر سایر بیماری‌ها انجام می‌پذیرد موتاسیون E148Q یافت گردد، باید این موتاسیون به عنوان یک واریانت نرمال جامعه در نظر گرفته شود و نه به عنوان یک جهش پاتولوژیک و مرتبط با بیماری.

همچنین وجود جهش‌های M680I(G/C)، M680I(G/A)، I692del، M694I در افراد حتی بدون علامت، باید با احتیاط بیشتری تفسیر گردند. چون در جمعیت نرمال مورد مطالعه این واریاسیون‌ها مشاهده نگردیدند. جهش‌های هتروزیگوت مرکب E148Q/P369S، E148Q/V726A، E148Q/P369S و P369S/F479L نیز می‌تواند حتی با وجود دو نوع موتاسیون، یک واریاسیون نرمال کمپوند تفسیر گردند. همچنین در برخی از مناطق نظیر سرعین و کوثر هیچ نوع موتاسیونی در جمعیت نرمال دیده نشد که در تفسیر ژنوتیپ افراد این منطقه باید حتماً مورد ملاحظه قرار گیرد.

نتیجه گیری

۲۵ درصد از جمعیت نرمال منطقه واریاسیونی از ژن MEFV داشتند و شایع‌ترین نوع E148Q (۱۸/۳٪) بود. وجود موتاسیون‌های M694I, M680I(G/C), M680I(G/A), I692del که در جمعیت نرمال دیده نشدند در صورت داشتن علامت بالینی به نفع FMF تفسیر خواهد شد، از طرفی موتاسیون‌های هتروزیگوت مرکب E148Q/P369S، E148Q/V726A، E148Q/P369S و P369S/F479L هم می‌توانند واریاسیون جمعیت نرمال تلقی گردد.

تشکر و قدردانی

از کلیه بیماران شرکت کننده که محققین را در انجام مطالعه یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1- Salehzadeh F, Jafari Asl M, Hosseini Asl S, Jahangiri S, Habibzadeh S. MEFV Gene Profile in Northwest of Iran, Twelve Common MEFV Gene Mutations Analysis in 216 Patients with Familial Mediterranean Fever. IJMS. 2015 Jan;40(1):68-72.

2- Nonaka F, Migita K, Jiuchi Y, Shimizu T, Umeda M, Iwamoto N, et al. Increased prevalence of MEFV exon 10 variants in Japanese patients with adult-onset Still's disease. Clin Exp Immunol. 2015 Mar;179(3):392-7.

3- Ben-Chetrit E ,Peleg H, Aamar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations--is it familial Mediterranean fever only? Rheumatology (Oxford, England). 2009 Nov;48(11):1455-9.

4- Salah S, Rizk S, Lotfy HM, El Houchi S, Marzouk H, Farag Y. MEFV gene mutations in Egyptian children with Henoch-Schonlein purpura. Pediatr Rheumatol online J. 2014;12:41.

5- Tasliyurt T, Yigit S, Rustemoglu A, Gul U, Ates O. Common MEFV gene mutations in Turkish patients with Behcet's disease. Gene. 2013 Nov;530(1):100-3.

6- Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. Orphanet J rare Dis. 2015 Mar25;10:34.

7- Dogan 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 May ;39(5):6193-6.
8- Yalcinkaya F, Ozcakar ZB, Kasapcopur O, Ozturk A, Akar N, Bakkaloglu A, et al. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. J Pediatr 2007;151(6):675-8.
9- Kilim Y, Magal N, Shohat M. Expanding the panel of MEFV mutations for routine testing of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. Isr Med Assoc J. 2011 Apr;13(4):206-8.
10- Moradian MM, Sarkisian T, Ajrapetyan H, Avanesian N. Genotype-phenotype studies in a large cohort of Armenian patients with familial Mediterranean fever suggest clinical disease with heterozygous MEFV mutations. J Hum Genet. 2010 Jan;55(6):389-93.
11- Pras M. Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pyrin Gene: EDITORIAL REVIEW. Scand J Rheumatol.1998;27 (2):92-97
12- Coşkun S, Varol S, Özdemir HH, Çelik SB, Balduz M, Camkurt MA, et al. Association between sequence variations of the Mediterranean fever gene and the risk of migraine: a case-control study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:2225-32.
13- Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review.Genet Med. 2011 Jun;13(6):487-98.
14- Bonyadi M, Esmaeili M, Karimi A, Dastgiri S. Common Mediterranean fever gene mutations in the Azeri Turkish population of Iran. Genet Test Mol Biomarkers. 2010 Feb ;14(1):149-51.
15- Ebadi N, Shakoori A, Razipour M, Salmaninejad A, Zarifian Yeganeh R, Mehrabi S, et al. The spectrum of Familial Mediterranean Fever gene (MEFV) mutations and genotypes in Iran, and report of a novel missense variant (R204H). Eur J Med Genet. 2017 Dec;60(12):701-5.