TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GLOMERULONEFRİTLİ HASTALARDA MEFV GENİ MUTASYONU SIKLIĞI VE KLİNİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ

Dr. Ufuk İLGEN

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gökhan NERGİZOĞLU

ANKARA

2016

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr.Ufuk İlgen	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	20 /07 / 2016
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Gökhan Nergizoğlu	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Glomerulonefritli Hastalarda MEFV Geni Mutasyonu Sıklığı ve Hastalığın Klinik Özellikleri İle İlişkisi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Gökhan NERGİZOĞLU
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Sim KUTLAY
Jüri Üyesi
Nefroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.İhsan ERGİN
Jüri Üyesi
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

Scanned by CamScanner

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalanmama olanak veren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyeleri, sıkıntı ve sevinçleri birlikte yaşadığım, her türlü desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarım, bu tezin her aşamasında emeği geçen başta tez danışmanı hocam Prof. Dr. Gökhan Nergizoğlu ile fikirsel desteğinden her zaman faydalandığım Prof. Dr. Nurşen Düzgün ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Şule Şengül'e teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

ÖNSÖZ.....i
İÇİNDEKİLER.....ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....iv
TABLOLAR DİZİNİ.....v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Glomerulonefritler.....2
2.2. MEFV Geni ve İnflamasyon.....2
2.3. MEFV Mutasyonu ve Glomerulonefritler.....4
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....6
3.1. Hastalar ve Çalışma Protokolü.....6
3.2. Genetik Analiz.....8
3.3. İstatistiksel Analiz.....8
4. BULGULAR.....9
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler.....9
4.2. MEFV Varyant Sıklıkları.....12
4.3. MEFV Varyantları ve Tanıdaki Klinik Özellikler.....14
4.4. MEFV Varyantları ve Tanıdaki İmmünolojik Parametreler.....17
4.5. MEFV Varyantları ve Patoloji Bulguları.....20
4.6. MEFV Varyantları ve Prognostik Özellikler.....23
5. TARTIŞMA.....28
ÖZET.....31
SUMMARY.....33
KAYNAKLAR DİZİNİ.....35

KISALTMALAR DİZİNİ

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

ANA: Anti-nükleer Antikor

ANCA: Anti-nötrofilik Sitoplazmik Antikor

FSGS: Fokal Segmental Glomeruloskleroz

GBM: Glomerüler bazal Membran

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GN: Glomerulonefrit

HSP: Henoch-Schönlein Purpura

IgAN: IgA Nefropatisi

İL-1β: İnterlökin-1 beta

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

MEFV: Mediterranean Fever

MemPGN: Membranoproliferatif Glomerulonefrit

MGN: Membranöz Glomerulonefrit

MPO: Myeloperoksidaz

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PIGN: Pauci-immün Glomerulonefrit

PR3: Proteinaz 3

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SLEN: Sistemik Lupus Eritematozus Glomerulonefriti

tGFH: tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no

Şekil 3.1.1. Glomerulonefritli hastalarda proteinürinin seyri ve kullanılan tanımlamalar……..7

Şekil 4.3.1. Faklı serum albumin sınır değerlerine göre E148Q mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastaların hipoalbuminemi sıklıklarının karşılaştırılması.....14

Şekil 4.3.2. MGN hastalarında tanıdaki laboratuar özellikleri ve ekzon 10 mutasyonu taşıyıcılığı.....16

Şekil 4.6.1. Hasta akış şeması.....24

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 4.1.1. Hastalara ait demografik, klinik ve patolojik özellikler.....10

Tablo 4.1.2. Hasta gruplarının tanıdaki klinik ve laboratuar özellikleri.....11

Tablo 4.2.1. MEFV mutasyon taşıyıcılığı ve mutant allel sıklıkları.....12

Tablo 4.2.2. Hasta gruplarında MEFV geninde mutasyon ve polimorfizm taşıyıcılığı sıklıkları.....13

Tablo 4.3.1. Hastaların tanıdaki klinik ve laboratuar özellikleri ile MEFV mutasyonu ilişkisi.....14

Tablo 4.3.2. MDH'li hastalarda MEFV mutasyonu ve serum kreatinin, tGFH, kreatinin klirensi.....17

Tablo 4.4.1. R202Q polimorfizmi ve kompleman düzeyleri.....18

Tablo 4.4.2. Hastalık gruplarına göre kompleman düzeyleri ve R202Q polimorfizmi taşıyıcılığı.....19

Tablo 4.5.1. Hastalık gruplarına göre tanıdaki patoloji bulguları.....21

Tablo 4.5.2. Tübülointerstisyel hasar bulgularının şiddeti ve M694V mutasyonu.....22

Tablo 4.5.3. Tübülointerstisyel hasar bulgularının şiddeti ve proteinüri.....22

Tablo 4.6.1. Hasta gruplarının prognostik özellikleri.....25

Tablo 4.6.2. MEFV geni varyasyonları ve prognostik özellikler.....26

Tablo 4.6.3. İlk basamak immünsupresif tedaviyi tamamlayan hastalarda E148Q mutasyonu ve prognostik özellikler.....27

Tablo 4.6.4. Remisyona giren hastalarda E148Q mutasyonu ve prognostik özellikler.....27

Tablo 4.6.5. Kalıcı RRT ihtiyacı ve M694V mutasyonu.....27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) etyolojisinde diyabet ve hipertansiyondan sonra 3. sırada yer alan glomerulonefritler[1, 2], glomerüler düzeyde inflamasyonla karakterize hastalıklardır. İnflamasyonla karakterize birçok başka kronik hastalığın seyrini etkilediği, özellikle 2000'li yıllardan sonra klinik araştırmalarla ortaya koyulan *ME*diterranean *Fe*V*er* (MEFV) genindeki heterozigot mutasyonların, aynı zamanda bu hastalıklarda beklenenden daha fazla görüldüğü ve bu hastalıklara yatkınlık oluşturduğu da düşünülmektedir[3-26]**.** Glomerulonefritli hastalarda MEFV geni mutasyonu sıklığını ve mutasyon taşıyıcılığının hastalık seyri üzerindeki etkisini araştıran çalışma sayısı çok sınırlı olup[27], Ailevi Akdeniz Ateşi'nin (AAA) çok sık görüldüğü ve dolayısıyla MEFV geni heterozigot mutasyon taşıyıcılığına çok sık rastlanan ülkemizde konu ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı glomerulonefritli hastalarda MEFV geni mutasyonu taşıyıcılığının sıklığının belirlenmesi ve mutasyon ve polimorfizm taşıyıcılığının hastaların klinik özellikleri, laboratuar ve patoloji bulguları ile ilişkisinin ortaya koyulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Glomerulonefritler

Günümüzde, bir halk sağlığı sorunu ve global bir sağlık sorunu olarak değerlendirdiğimiz kronik böbrek hastalığı, artmakta olan bir insidansa sahiptir[28]. Amerikan "National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI)" çalışma grubu tanımına göre[29]; glomerüler filtrasyon hızı (GFH) kaç olursa olsun 3 aydan uzun süren böbrek hasarı veya GFH'de yine 3 aydan uzun süren azalma (<60 mL/dk/1.73 m^2) olarak tanımlanan KBH'nin sıklığı, toplumdan topluma farklılık göstermekte olup ülkemizdeki prevelansı, CREDIT çalışması verilerine göre %15.7'dir[30]. KBH'ye yol açan glomerüler hastalıklardan olan glomerülonefritlerin ülkemizdeki sıklığı net olarak bilinmemektedir. Erişkinlerde görülen primer glomerülonefritlerin dünyadaki yıllık insidansının 0.2 - 2.5/100000 olduğu tahmin edilmektedir[1]. Sekonder glomerülonefritlere ise, farklı toplumlarda primer glomerülonefritlerin 0.2 - 1.5 katı sıklığında rastlanabilmektedir. Sıklıkla kronik bir seyir izleyen; diyabet ve hipertansiyondan sonra KBH etyolojisinde 3. sırayı alan glomerülonefritlerin, tüm KBH'lerin %10 kadarından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Son dönem böbrek hastalığında ise bu oran, özellikle Doğu toplumlarında %30-40'ları bulabilmektedir[2].

Birçok sebebe bağlı veya altta yatan sebep bilinmeksizin, glomerüler düzeyde meydana gelen immünopatolojik hadiselerin yol açtığı, değişik derecelerde glomerüler hasar ile seyreden glomerülonefritler, patofizyolojilerinde yine değişik düzey ve karakteristikte humoral ve hücresel inflamasyonun yer aldığı heterojen bir grup hastalıktır. Glomerulonefritler, immün regülasyon bozukluğu ile karakterize sistemik romatolojik hastalıkların böbrek tutulumu olarak da karşımıza çıkabilmektedir.

2.2. MEFV Geni ve İnflamasyon

Ülkemiz, herediter periyodik ateş sendromları veya ailesel otoinflamatuar sendromlar olarak bilinen hastalıklardan biri olan AAA için endemik bir bölge olup;

dünyadaki tüm AAA hastalarının yarısından fazlasının ülkemizde yaşadığı tahmin edilmektedir. AAA genetik bir hastalık olup, 16. kromozomun p kolunda lokalize MEFV genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmakta; otozomal resesif kalıtılmaktadır. MEFV geninin ekspresyon ürünü olan pyrin (marenostrin) hücre içi regülatuar bir protein olup, kaspaz 1 enzimini inhibe ederek, makrofajların pro-interlökin-1β'yı (pro-İL-1β) İL-1β'ya dönüştürmesini; dolayısıyla makrofajlardan İL-1β salıverilmesini inhibe eder. Biallelik (homozigot ya da farklı allerlerde 2 ayrı heterozigot) mutasyon taşıyıcılığı halinde, serozal yüzeylerdeki makrofajların, uyarıcı bir durum olmaksızın ya da minör uyarıcı faktörler sebebi ile uygunsuz şekilde aktive olup, İL-1β salıvermeleri neticesinde, doğal immün sistemin aktivasyonu ile beraber hastalığın klinik bulguları olan ateş ve poliserozit, tekrarlayan ataklarla birlikte de AA tipi amiloidoz ortaya çıkmaktadır[31].

AAA hastalarında ataklar sırasında akut faz cevabının oluşması karakteristiktir ve tanısal öneme sahiptir. Ancak ataklar arasında da AAA hastalarının serum akut faz belirteçleri sağlıklı kişilere göre daha yüksektir[32]. Sakroiliit[17], kronik artrit[33], anti-cyclic citrullinated peptid (anti-CCP) pozitifliği[34], Crohn hastalığı[35], multiple sklerozis[25], glomerulonefritler[33], vaskülitler (Henoch-Schönlein purpura, poliarteritis nodoza, Behçet hastalığı)[33, 36-38] ve üveit[33] gibi romatolojik durum ve hastalıkların, AAA hastalarında normalden daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Bu durum, AAA hastalarında inflamasyonu baskılama kusuru olduğunu düşündürmektedir.

AAA olmaksızın heterozigot mutasyon taşıyıcılığı ülkemizde oldukça sık[39, 40] rastladığımız bir durum olsa da, heterozigot MEFV geni mutasyonu taşıyıcılarının herhangi bir zamanda bakılan serum akut faz reaktan düzeylerinin, mutasyon taşıyıcısı olmayanlara göre daha yüksek olduğu; mutasyon taşımayan kişilerde olduğu gibi bazal bir seviyede seyretmeyip subklinik pikler yaptığı[41]; yine heterozigot mutasyon taşıyıcılarında bir yılda geçirilen infeksiyöz ya da infeksiyöz olmayan ateşli hastalıkların, karın ağrısı ve artraljilerin, akut romatizmal ateş, romatoid artrit ve alerjilerin, mutasyon taşımayanlara göre daha fazla görüldüğü[15]

bilinmektedir. Bu durum, AAA olmayıp heterozigot MEFV geni mutasyonu taşıyan kişilerde de inflamasyonu baskılama kusuru olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, MEFV geni mutasyonu taşıyıcılığının birçok romatolojik hastalıkta normal populasyondan daha sık görüldüğü; MEFV geni mutasyonu taşımanın altta yatan hastalığın seyrini sıklıkla olumsuz bir şekilde etkilediği; bu durumun, farklı MEFV geni mutasyonları, farklı toplumlar ve farklı hastalıklar açısından sabit olmadığı; aynı mutasyonun farklı hastalıklar ve farklı toplumlar üzerinde değişik prognostik önemi olduğu bilinmektedir. MEFV geni mutasyonu taşıyıcılığının, pozitif veya negatif prognostik anlamda, modifiye edici bir faktör olarak düşünüldüğü hastalıklar arasında seronegatif spondiloartropatiler[3, 9-11, 42], romatoid artrit[14, 18-20], juvenil idyopatik artrit[5], palindromik romatizma[7], intermitan hidartroz[8], gut[6] inflamatuar barsak hastalıkları[12, 13, 16], multiple skleroz[23, 24], sistemik lupus eritematozus[22], Behçet hastalığı ve diğer vaskülitler[4, 21, 26, 33, 36, 43-45] sayılabilir.

2.3. MEFV Mutasyonu ve Glomerulonefritler

Büyük AAA kohortlarında hemen her türlü glomerulonefrit sıklığının beklenenden fazla olduğu[33, 36] biliniyor olsa da heterozigot MEFV geni mutasyonu taşıyıcılarında glomerülonefrit sıklığı hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde pediatrik yaş grubunda, Henoch-Schönlein purpuralı (HSP) hastalarda okült AAA sıklığını araştırmak amaçlı yapılmış ve bu sebeple MEFV geni mutasyonu taşıyıcılığı profilini inceleyen, glomerulonefrit - MEFV mutasyonu ilişkisinin ayrıca irdelenmediği, tanımlayıcı nitelikte 52 vakalık bir çalışma[43] ile erişkin glomerülonefritli hastalarda MEFV geni mutasyonu taşıyıcılığını inceleyen sadece bir çalışma[27] mevcuttur. Erişkin hastalarda yapılmış çalışma 35'i IgA nefropatisi olmak üzere toplam 80 primer glomerülonefritli vakayı incelemiş, kontrol grubu olmayan bir çalışma olup; glomerülonefritli hastaların mutasyon taşıma sıklığını normal popülasyondaki beklenen mutasyon sıklıkları ile karşılaştırmıştır. Çoğunluğu Yahudi'lerden oluşan ve İsrail'de bir merkezdeki patoloji kayıtlarından yola çıkılarak yapılan çalışmada, restriksiyon enzim analizi yöntemiyle,

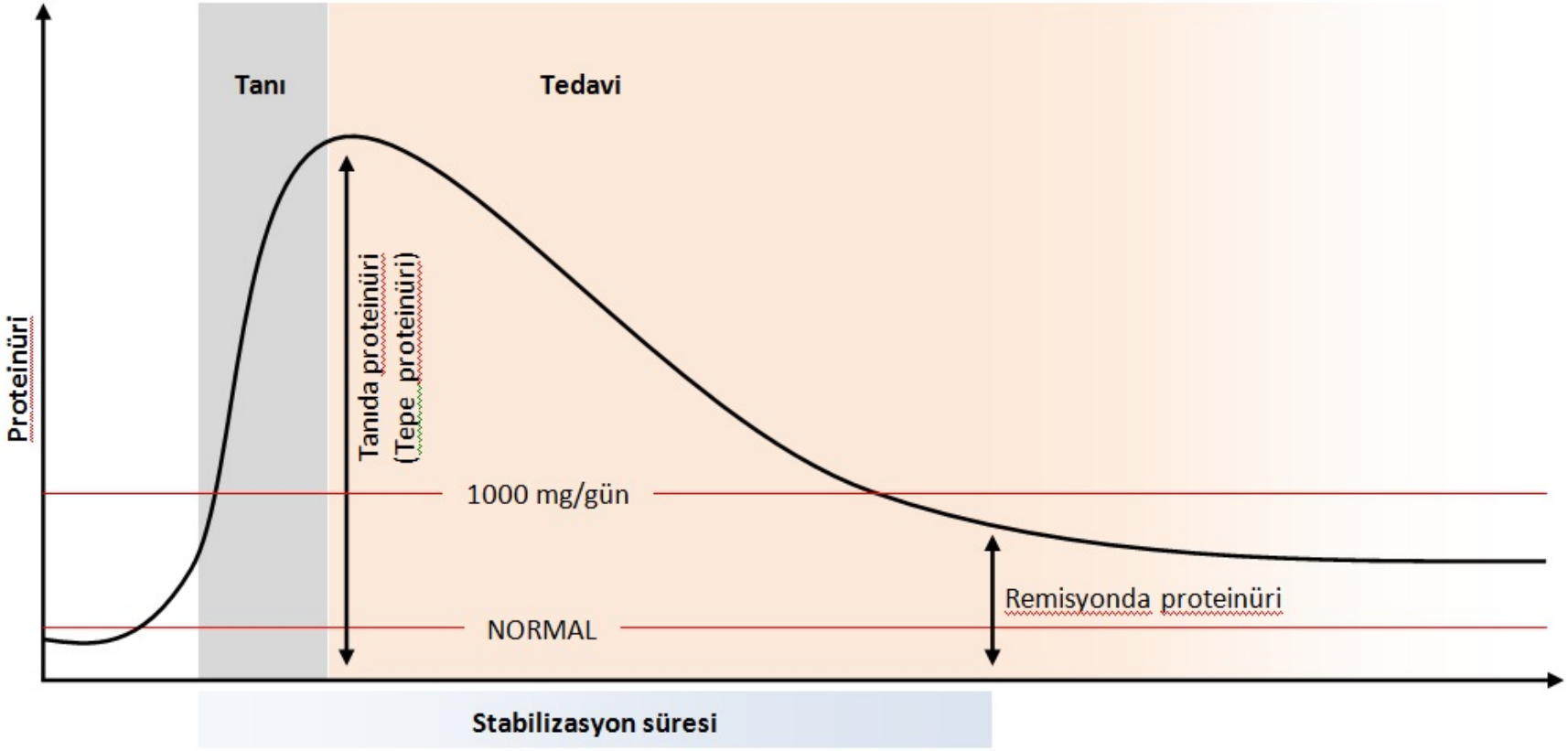
ilgili toplumda en sık görülen 3 mutasyonun (M694V, V726A, E148Q) glomerülonefritli hastalardaki sıklığı ve hastalığın şiddet ve prognozuna ait patolojik ve klinik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. Hastalarda bu üç mutasyonun beklenenden fazla taşınmadığı; ne IgA nefropatisi ne de diğer primer glomerülonefritlerde hastalığın şiddet ve prognozuyla da ilişkili olmadığı tespit edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Protokolü

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi'nde yürütülmüş olup; Ağustos 2015'ten itibaren Nefroloji polikliniğine başvuran, 18 yaşından büyük, biyopsi tanılı primer veya sekonder glomerülonefritli hastalar, bilgilendirilmiş gönüllü olurları alınarak, hasta sayısı 200'ü bulana dek çalışmaya dahil edilmiştir. AAA tanılı hastalar ve amiloidozu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastalara ait yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, glomerulonefrit tanı yaşı, glomerulonefrit tipi, tanıda ödem, hipertansiyon ve makroskopik hematüri varlığı, tanıdaki laboratuar bulguları (serum kreatinini, kreatinin klirensi, tam idrar tetkiki, 24 saatlik idrarda protein miktarı, serum albumin düzeyi, C3 ve C4 düzeyleri, ANA, ANCA pozitiflikleri, ANA pozitif hastaların ANA ve anti-dsDNA titreleri ile immünblot pozitiflikleri, ANCA pozitif hastaların ANCA profilleri ile anti-MPO ve anti-PR3 titreleri), eski laboratuar bulguları (serum kreatinini) ile aldıkları immünsupresif rejimleri, ilaç kullanım süreleri, proteinüri stabilizasyonu süreleri, remisyonda kreatinin, tGFH ve proteinüri değerleri elektronik hastane kayıtları ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelenmiş; hastalığı nüks eden hastaların tanıdan relapsa kadar geçen süre, tekrar remisyona girme ve 2. relaps sıklıkları kaydedilmiştir (Şekil 1). Hastalığa bağlı kalıcı renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı gelişen hastaların tanıdan RRT ihtiyacına kadar geçen süreler tespit edilmiştir. Tanıda GFH kaybı, kronik olmayan ve bazal değerin 1.5 katından daha yüksek serum kreatinini olarak; remisyona girmeme, proteinüride azalma olmaması; refrakter hastalık, immünsupresif tedaviye rağmen proteinüride azalma olmaması olarak tanımlanmıştır.

Hasta dosyaları incelenerek ayrıntılı böbrek biyopsi patoloji raporlarından endokapiller, mezangial ve ekstrakapiller (kresent) proliferasyon bulguları, selüler ve fibrotik kresent yüzdeleri, tübülointerstisyel inflamasyon, fibrozis ve atrofi şiddeti, global ve segmental sklerotik glomerül yüzdeleri ile direk immünfloresan



Şekil 3.1.1. Glomerulonefritli hastalarda proteinürinin seyri ve kullanılan tanımlamalar

mikroskopide glomerüler bazal membran (GBM) ve mezangiumda anti-immünglobulin ve anti-kompleman ile boyanma şiddetleri kaydedilmiştir.

3.2. Genetik Analiz

Hastalardan EDTA'lı tüplere alınan yaklaşık 5 mL hacmindeki kan numuneleri İntergen Genetik Merkezi (İran Cd. Konur İş Merkezi 13/25 Kavaklıdere, Çankaya/Ankara) Moleküler Genetik Laboratuarı'nda DNA ekstraksiyonuna tabi tutuldu. MEFV geni 2. ve 10. ekzonlarının kodlayan sekanslarının tamamı MEFV 2. ekzon için F: GACAGCTTCATCATTTTGCATCTGG ve R: CTTTCTCTGCAGCCGATATAAAGTAGG; MEFV 10. ekzon için F: TTCCAGAAGAACTACCCTGTCCCTG, ve R: TTTCCCATAGCAGCTAGCACCTAGTC RNA primerleri (Sentegen Biyoteknoloji, Ankara, Türkiye) kullanılarak PCR ile amplifiye edilip (T100™ Thermal Cycler, Biorad, California, ABD) yeni jenerasyon sekanslamaya tabi tutulduktan sonra DNA dizi analizi yapılarak (3130 Genetic Analyzer, Applied Biosystems, California, ABD) MEFV geni 2. ve 10. ekzonlarındaki mutasyon ve polimorfizmler tespit edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizin tamamı için SPSS Statistics Grad Pack version 17.0 istatistik paketi kullanılmıştır. Kategorik veriler yüzde, sürekli veriler ortalama (± standart sapma) ve ortanca olarak ifade edilmiştir. Kategorik veriler ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanılarak karşılaştırılmış; risk hesaplama için %95 güven aralığı ile Odds oranları kullanılmıştır. 2'den fazla kategori varlığında Bonferroni düzeltmeleri yapılmıştır. Sürekli verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ve Lilliefors düzeltmeleri ile sınanmış, Gaussian dağılımlı veriler t-testi ve ANOVA, normal dağılıma uymayan veriler Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Rastgelelik ihtimali (p değeri) 0.05'ten düşük olan sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştımalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 03-90-16).

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Tanı anındaki yaşı en küçük 1, en büyük 78 (ortalama: 46±16) olan hastaların, tanı yaşı en az 4, en çok 468 (ortalama: 90±93) aydı. Tanı yaşı 6 aydan kısa olan hasta sayısı 10 (%5)'ti. Hastaların %23'ünde membranöz glomerulonefrit (MGN) ve %18'inde fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) mevcutken, %16.5'inde IgA nefropatisi (IgAN), %10'unda minimal değişiklik hastalığı (MDH), %8.5'inde membranoproliferatif glomerulonefrit (MemPGN), %8'inde lupus nefriti (SLEN), %6'sında pauci-immün glomerulonefrit (PIGN) vardı (Tablo 4.1.1). Diğer glomerulonefritler mezangial proliferatif glomerulonefrit (%2), IgM nefropatisi (%1.5), anti-GBM hastalığı (%1.5), kronik idyopatik glomerulonefrit (%1.5), post-infeksiyöz glomerulonefrit (%1,5), C1q nefropatisi (%1), trombotik mikroanjiyopati (%0.5), kryoglobinemik glomerulonefrit (%0.5)'ti. Sekonder glomerulonefritlerin en sık sebebi SLE iken (tüm hastaların %8'i), vaskülitik sendromlar (granülomatozlu polianjitis [%2], mikroskopik polianjitis [%1.5] ve Henoch-Schönlein purpura [%0.5]), malign hastalıklar (küçük hücreli dışı akciğer kanseri [%1] ve renal hücreli karsinom [%0.5]), Goodpasture sendromu (%1.5), esansiyel miks kryoglobinemi (%0.5) ile kronik hepatit B (%0.5) ve C (%0.5) enfeksiyonları diğer sebeplerdi. Lupus nefritlerinin %25'i klas III, %18'i klas I, % 18'i klas IV, %18'i klas V, %12'si klas II, %6'sı klas V+III'tü.

Çalışmaya sadece biyopsi yapılmış ve belli bir zaman periyodunda polikliniğe başvuran hastalar alındığından, hastalık sıklıklarının gerçek insidansları yansıtmadığı düşünüldü.

Tablo 4.1.1. Hastalara ait demografik, klinik ve patolojik özellikler (s=200)

Yaş	46±16
Tanı yaşı (ay)	90±93
Tanıdaki yaş	39±17
	Sıklık (%)
Cinsiyet	
Kadın	50
Erkek	50
Tanılar	
Membranöz glomerulonefrit	23
Fokal segmental glomeruloskleroz	18
IgA nefropatisi	16.5
Minimal değişiklik hastalığı	10
Membranoproliferatif glomerulonefrit	8.5
SLE glomerulonefriti	8
Pauci-immün glomerulonefrit	6
Diğer	10
Sekonder glomerulonefrit	18.5
SLE	8
Vaskülitik sendromlar	5
Malign hastalıklar	1.5
Diğer	4
Kresentik glomerulonefrit	4.5
%50'den fazla global glomeruloskleroz	11
Komorbid hastalıklar	
Hipertansiyon	16
Diabetes mellitus	8
Hiperlipidemi	7.5
Aterosklerotik kalp hastalığı	3

Yaş, tanı yaşı ve tanıdaki yaş ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Hasta gruplarının tanı sırasındaki klinik özellikleri ile laboratuar bulguları Tablo 4.1.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1.2. Hasta gruplarının tanıdaki klinik ve laboratuar özellikleri

	MGN (s=46)	**FSGS** (s=36)	**IgAN** (s=33)	**MDH** (s=20)	**MemPGN** (s=17)	**SLEN** (s=16)	**PIGN** (s=12)	**Toplam** (s=200)
Yaş	47±13	40±16	35±15	32±19	29±18	34±19	43±18	39±17
Ödem (%)	89	51	24	95	82	38	46	63
Yeni hipertansiyon (%)	4	20	46	11	35	20	27	21
Makroskopik hematüri (%)	2	0	30	5	6	0	9	9
Mikroskopik hematüri (%)	17	37	46	26	82	88	82	45
Proteinüri (mg/gün)	8907±4540	5442±3216	2902±2014	8967±4474	5777±4230	4376±3615	3167±2378	6049±4266
(% nefrotik)	(91)	(80)	(47)	(100)	(75)	(50)	(40)	(74)
Serum albumin (g/dL)	2.4±0.8	3.2±0.8	3.5±0.6	1.9±0.7	2.9±1.1	3±1	2.8±0.6	2.8±0.9
(% hipoalbuminemik)	(89)	(53)	(45)	(100)	(63)	(63)	(90)	(72)
GFH kaybı (%)	0	21	38	18	43	50	100	27

3 hastanın (%1.5) tanıda ödem, yeni hipertansiyon, hematürisinin olup olmadığı; 17 hastanın (%8.5) tanıdaki proteinüri miktarı; 14 hastanın (%7) tanıdaki serum albumini; 35 hastanın (%17.5) tanıda GFH kaybı olup olmadığı bilinmemektedir.

4.2. MEFV Varyant Sıklıkları

Hastaların MEFV mutasyonu taşıyıcılığı sıklıkları ve mutant allellerin frekansları ile normal populasyon ile karşılaştırılması Tablo 4.2.1'de verilmiştir.

Tablo 4.2.1. MEFV mutasyon taşıyıcılığı ve mutant allel sıklıkları

	Gözlenen	Beklenen*,[39]	p değeri
Mutasyon taşıyıcılığı	50/200	%16	0.001
2. ekzon	24/200		
10. ekzon	27/200		
Mutant allel sıklığı	52/400	%9.2	0.008
E148Q	22/400	%3.6	0.041
V726A	9/400	<%1	<0.012
M694V	8/400	%2.6	0.45
diğer†	14/400		

*Yalcinkaya F, et al. PW01-003 – Frequency of MEFV mutations in Turkish population. Pediatric Rheumatology 2013;11(Suppl 1):A56.
†Diğer mutasyonlar: M680I (4/400), A744S (3/400), K695R (2/400), M694I (1/400), V704I (1/400), T177I (1/400), E251K (1/400), c.761-764dupCCG (1/400)

Hastalarda mutasyonlar dışında aminoasit değiştiren tek polimorfizm R202Q idi. R202Q taşıyıcılığı sıklığı %33.5 bulunurken allel frekansı 74/400 saptandı. R202Q polimorfizmi sıklığının normal populasyon verisi bulunmadığından karşılaştırma yapılamadı. Hastaların herhangi bir MEFV mutasyonu ile birlikte R202Q polimorfizmi taşıma sıklığı %7 saptandı.

Hastaların tanı gruplarına göre mutasyon tipi analizlerinde MEFV mutasyonları ve R202Q polimorfizminin farklı tanı gruplarında benzer sıklıkta olduğu görüldü (Tablo 4.2.2)

Tablo 4.2.2. Hasta gruplarında MEFV geninde mutasyon ve polimorfizm taşıyıcılığı sıklıkları

	MGN (s=46)	**FSGS** (s=36)	**IgAN** (s=33)	**MDH** (s=20)	**MemPGN** (s=17)	**SLEN** (s=16)	**PIGN** (s=12)	**Toplam** (s=200)	**p değeri**
MEFV mutasyonu	28.3	33.3	21.2	30	23.5	18.8	8.3	25	0.729
2. ekzon mutasyonu	10.9	19.4	12.1	15	11.8	12.5	0	12	0.764
E148Q	10.9	13.9	12.1	15	11.8	12.5	0	11	
10. ekzon mutasyonu	17.4	16.7	9.1	15	11.8	6.3	8.3	13.5	0.953
V726A	6.5	5.6	0	0	5.9	0	0	4	
M694V	2.2	5.6	6.1	5	0	6.3	8.3	4	
R202Q polimorfizmi	30.4	22.2	36.4	45	35.3	56.3	8.3	33.5	0.134
MEFV mutasyonu + R202Q polimorfizmi	4.3	11.1	6.1	10	5.9	12.5	0	7	

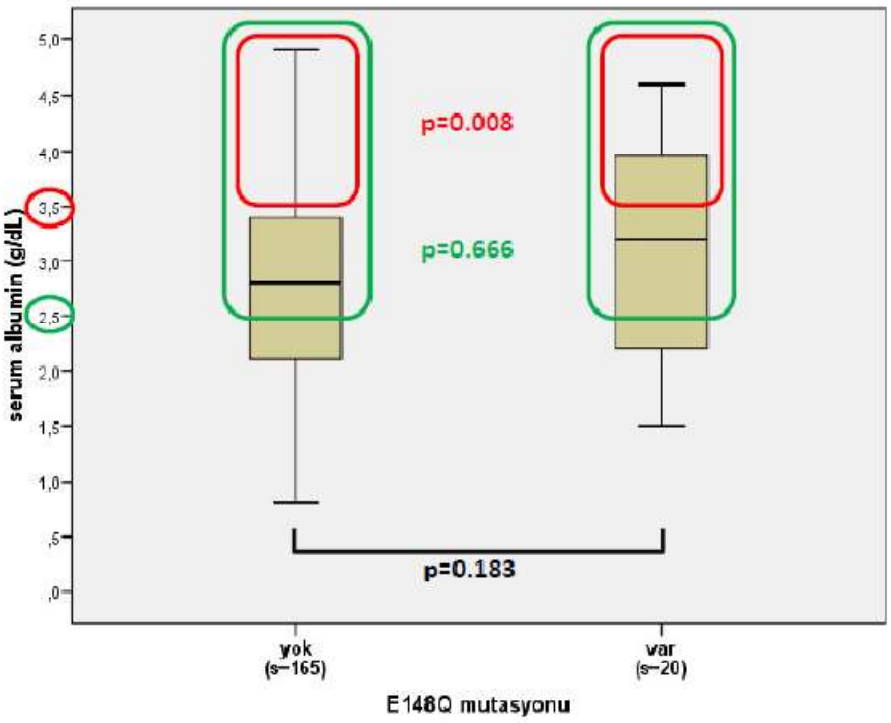
Mutasyon ve polimorfizm taşıyıcılığı sıklıkları, hastalık grupları içinde % olarak ifade edilmiştir.

4.3. MEFV Varyantları ve Tanıdaki Klinik Özellikler

MEFV mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastaların tanıdaki klinik özellikleri birbirinden anlamlı olarak farklı bulunmadı (Tablo 4.3.1).

Tablo 4.3.1. Hastaların tanıdaki klinik ve laboratuar özellikleri ile MEFV mutasyonu ilişkisi

	MEFV mutasyonu		
	var (s=50)	**yok** (s=150)	**p değeri**
Yaş	40±16	41±17	0.938
Sekonder GN (%)	10	21.3	0.074
Ödem (%)	68	61	0.391
Yeni hipertansiyon (%)	20	22	0.792
Hematüri (%)	46	54	0.303
GFH kaybı (%)	21.4	28	0.374
Proteinüri (mg/gün)	5609±4465	6220±4220	0.495
Serum albumin (g/dL)	3±0.9	2.7±0.9	0.140
Serum kreatinin (mg/dL)	1.46±1.46	1.63±1.77	0.427
Kreatinin klirensi (mL/dk)	88±46	88±60	0.635



Şekil 4.3.1. Faklı serum albumin sınır değerlerine göre E148Q mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastaların hipoalbuminemi sıklıklarının karşılaştırılması

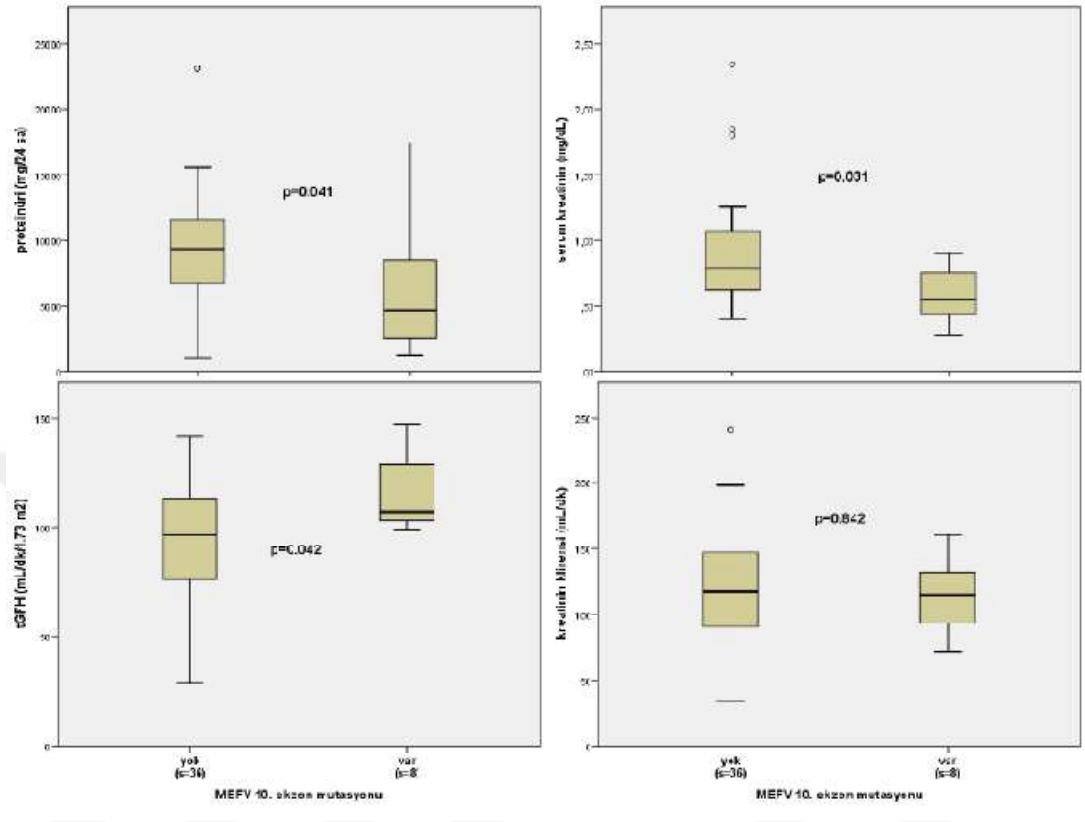
Serum albumin konsantrasyonunun dağılımı E148Q mutasyonu taşıyan ve taşımayan hasta grubunda gerçekte anlamlı derecede farklı değilken (2.75±0.91'e karşı 3.07±1.02 g/dL, p=0.183); albumin düşüklüğü sınırı olarak 3.5 g/dL sınırı kullanılacak olursa iki grubun albumin düşüklüğü sıklıkları %75'e karşı %50 saptanacak, aradaki fark anlamlı bulunacaktır (p=0.008). Albumin düşüklüğü sınırı 2.5 g/dL olarak kabul edilecek olursa albumin düşüklüğü sıklıkları %40'a karşı %35 olarak saptanacak ve aradaki fark anlamsız bulunacaktır (p=0.666) (Şekil 4.3.1). "E148Q mutasyonu taşımak, glomerulonefritli hastaları hafif hipoalbuminemiden anlamlı derecede korurken, derin hipoalbuminemiden koruyamamaktadır." gibi klinik ve rasyonel açıdan anlam taşımayan yorumlardan kaçınmak için, proteinüri miktarı - nefrotik proteinüri varlığı, kompleman düzeyleri - hipokomplementemi varlığı gibi sürekli verilerin kategorik transformasyonları karşılaştırılmadan önce bizzat kendi dağılımlarının incelenmesi yoluna gidilmiştir.

2. ve 10. ekzon mutasyonlarının her biri ve R202Q polimorfizmi taşıyıcılığı ile ayrı ayrı analiz yapıldığında da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. MEFV mutasyonu, ekzon 2 mutasyonu ve ekzon 10 mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastaların bazal kreatininleri ve tGFH'leri arasında da anlamlı fark saptanmadı.

Tanıda GFH kaybı olmayan hastalar ayrıca incelendiğinde bu hastaların tanıda serum kreatinin, tGFH ve kreatinin klirensleri; MEFV mutasyonu, 2. ekzon mutasyonu, 10. ekzon mutasyonu ve R202Q polimorfizmi taşıyan ve taşımayan gruplar arasında birbirinden anlamlı olarak farklı değildi.

MGN hastalarının, herhangi bir MEFV mutasyonu taşıyan ve taşımayanlarında tanıdaki klinik ve laboratuar özellikler bakımından anlamlı fark bulunmazken; ekzon 10 mutasyonu taşıyanlarda, taşımayanlara göre proteinüri daha az (4676'ya karşı 9160 mg/gün, p=0.041), serum kreatinini daha düşük (0.55'e karşı 0.79 mg/dL, p=0.031), tGFH daha yüksek (107'ye karşı 100 mL/dk/1.73 m^2, p=0.042); kreatinin klirensi (114.5'a karşı 118 mL/dk, p=0.842) istatistiksel olarak anlamsız derecede düşük, serum albumini (2.7'ye karşı 2.2 g/dL, p=0.234) istatistiksel olarak anlamsız derecede yüksek bulunmuştur (Şekil 4.3.2). MGN

hastalarında R202Q polimorfizmi ile tanıdaki klinik özellikler arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.



Şekil 4.3.2. MGN hastalarında tanıdaki laboratuar özellikleri ve ekzon 10 mutasyonu taşıyıcılığı

FSGS'li hastalarda ekzon 2 mutasyonu taşıyan (s=7) ve taşımayan (s=29) gruplarda tanıda GFH kayıpları benzer (%25'e karşı %26, p=1.000) bulunurken, ekzon 2 mutasyonu taşıyanların tanıdaki serum kreatininleri taşımayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (1.71±0.94'e karşı 1.28±0.93 mg/dL, p=0.044). Bu durum iki grubun bazal kreatininleri (1.74±0.99'a karşı 0.81±0.29 mg/dL, p=0.042) ve bazal tGFH'lerinin de birbirinden farklı olmasından kaynaklanmaktaydı. Ekzon 2 mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastaların tanıdaki kreatinin klirensleri birbirinden anlamlı olarak farklı değildi (81±47'ye karşı 81±43 mL/dk, p=0.600). FSGS'li hasta grubunda R202Q polimorfizmi ile tanıdaki klinik özellikler arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi.

IgAN'li hastalarda MEFV mutasyonu ya da R202Q polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastaların tanıdaki klinik özellikleri benzerdi.

MDH'li hastaların MEFV mutasyonu taşıyan ve taşımayanlarının bazal kreatininleri benzerken, tanıda MEFV mutasyonu taşımayan MDH'li hastaların kreatininleri taşıyanlara göre daha yüksek bulundu (Tablo 4.3.2). Ancak kreatinin klirensleri arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.3.2. MDH'li hastalarda MEFV mutasyonu ve serum kreatinin, tGFH, kreatinin klirensi

	MEFV mutasyonu		
	var (s=6)	**yok** (s=14)	**p değeri**
Bazal kreatinin (mg/dL)	0.67±0.25	0.8±0.17	0.444
Bazal tGFH (mL/dk/1.73 m^2)	110±21	109±25	0.754
Tanıda GFH kaybı (%)	0	28	0.515
Tanıda serum kreatinin (mg/dL)	0.65±0.19	0.97±0.30	0.018
Tanıda kreatinin klirensi (mL/dk)	121±24	110±43	0.442

SLEN, MemPGN ve PIGN gruplarında MEFV mutasyonu taşıyan hasta sayısı yeterli olmadığı için MEFV mutasyonu taşıyıcılığı ve tanıdaki klinik özellikler bakımından analiz yapılamadı. MemPGN ve PIGN gruplarında R202Q taşıyan hasta sayısı yeterli olmadığı için analiz yapılamadı.

R202Q taşıyan SLEN hastalarında taşımayanlara göre klinik ya da laboratuar özellikler bakımından fark bulunamadı.

4.4. MEFV Varyantları ve Tanıdaki İmmünolojik Parametreler

ANA pozitifliği MGN'li hastalarda %13.3, FSGS'li hastalarda %14.3, IgAN'li hastalarda %10, MDH'li hastalarda %22, SLEN'li hastalarda %75, MemPGN'li hastalarda %18, PIGN'li hastalarda %33.3 bulundu. Tüm hastalar için ANA pozitifliği %21.1'di. ANA pozitif ve negatif hastaların MEFV mutasyonu (%30'a karşı %24.6, p=0.493) ve R202Q taşıyıcılığı yüzdeleri (%37.5'a karşı %31.3, p=0.888) benzer bulundu. ANA pozitif hastalarda ANA titresi ile mutasyon/polimorfizm tşıyıcılığı

arasında ilişki bulunamadı. SLEN alt grubunda MEFV mutasyonu taşıyan hasta sayısı yeterli olmadığından (s=3) alt analiz yapılamadı.

Hastaların %7.9'unun ANCA'sı pozitifti. ANCA pozitif hastaların %58'inin PIGN'i %33'ünün SLEN'i vardı. ANCA pozitifliği ile mutasyon/polimorfizm taşıyıcılığı arasında ilişki bulunamadı.

Hastaların %17.3'ünün C3 hipokomplementemisi, %5.4'ünün C4 hipokomplementemisi mevcuttu. SLEN'de C3 hipokomplementemisi %34.4, MemPGN'de %25, IgAN'de %17.2 iken diğer hasta gruplarında %10'un altındaydı. Kompleman düzeyleri ile MEFV mutasyonlarının tüm hastalar ve tek tek hasta alt gruplarında ilişkisi yokken, R202Q polimorfizmi taşıyanlarda taşımayanlara göre serum C3 düzeyleri ve C3 hipokomplementemisi yüzdeleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1. R202Q polimorfizmi ve kompleman düzeyleri

	R202Q polimorfizmi		
	var (s=58)	**yok** (s=127)	**p değeri**
Serum C3 (g/L)	1.1±0.43	1.23±0.34	0.038
C3 hipokomplementemisi (%)	26	13	0.037
Serum C4 (g/L)	0.28±0.14	0.28±0.11	0.760
C4 hipokomplementemisi (%)	10	3	0.074

15 hastanın tanıdaki immünolojik testlerine ulaşılamadığından bunlar analizlere dahil edilmedi.

Post hoc analizlerde serum kompleman düzeyleri SLEN ve MemPGN gruplarında benzerken, bu iki grupta diğer tüm gruplardan düşüktü. R202Q polimorfizmi taşıyıcılığının dağılımı ise gruplar arasında anlamlı olarak farklı değildi. R202Q polimorfizmi taşıyor olmak, tanı gruplarıyla yapılan alt grup analizinde hiçbir hastalık grubunda hipokomplementemi ile ilişkili bulunamadı (Tablo 4.4.2).

Tablo 4.4.2. Hastalık gruplarına göre kompleman düzeyleri ve R202Q polimorfizmi taşıyıcılığı

	MGN (s=44)	**FSGS** (s=33)	**IgAN** (s=29)	**MDH** (s=18)	**MemPGN** (s=17)	**SLEN** (s=16)	**PIGN** (s=11)	**Toplam** (s=185)	**p değeri**
Serum C3 (g/L)	1.3±0.24	1.34±0.29	1.18±0.26	1.37±0.35	0.85±0.46	0.77±0.44	1.26±0.25	1.19±0.38	<0.001
Hipo-C3 (%)	2.3	6.1	17.2	0	47.1	68.8	9.1	17	<0.001
Serum C4 (g/L)	0.32±0.13	0.33±0.11	0.3±0.07	0.32±0.11	0.19±0.11	0.14±0.09	0.26±0.05	0.28±0.12	<0.001
Hipo-C4 (%)	0	0	0	0	23.5	37.5	0	5	<0.001
R202Q (%)	30.4	22.2	36.4	45	35.3	56.3	8.3	31.3	0.135
	↓	↓	↓	↓	↓	↓			

1.25±0.18	1.34±0.24	1.12±0.27	1.52±0.49	0.71±0.49	0.68±0.38	**R202Q (+)**	
1.33±0.26	1.34±0.31	1.21±0.26	1.28±0.21	0.93±0.44	0.89±0.51	**R202Q (-)**	**Serum C3 (g/L)**
0.351	0.949	0.444	0.375	0.350	0.536	**p değeri**	
0	0	22.2		66.7	77.8	**R202Q (+)**	
3.3	7.7	15		36.4	57.1	**R202Q (-)**	**Hipo-C3 (%)**
1.000	1.000	0.633		0.335	0.596	**p değeri**	
0.33±0.15	0.32±0.13	0.32±0.07	0.36±0.12	0.21±0.12	0.12±0.08	**R202Q (+)**	
0.32±0.12	0.33±0.10	0.30±0.08	0.30±0.10	0.17±0.11	0.16±0.09	**R202Q (-)**	**Serum C4 (g/L)**
0.811	0.560	0.472	0.211	0.591	0.470	**p değeri**	
				16.7	55.6	**R202Q (+)**	
				27.3	14.3	**R202Q (-)**	**Hipo-C4 (%)**
				1.000	0.145	**p değeri**	

4.5. MEFV Varyantları ve Patoloji Bulguları

Hasta alt gruplarının patoloji bulguları Tablo 4.5.1'de özetlenmiştir. 10 hastanın (%5) ayrıntılı patoloji raporlarına ulaşılamazken, ayrıntılı patoloji raporuna ulaşılan 6 hastanın (%3) immünfloresan incelemesi mevcut değildi.

Mutasyon/polimorfizm taşıyan ve taşımayan hastalardaki glomerüler proliferatif değişikliklerin sıklığı ve şiddeti ile GBM ve mezangiumda anti-immünglobulin ve anti-kompleman ile direk immünflorensan boyanma sıklık ve şiddetleri benzerdi.

M694V taşıyan ve taşımayan hastaların tübülointerstisyel hasar bulguları birbirinden anlamlı derecede farklı olarak bulundu (Tablo 4.5.2). M694V mutasyonu taşıyan hastaların ortalama global sklerotik glomerül yüzdesi %36 iken, mutasyon taşımayanların ortalaması %14'tü (p=0.047). M694V mutasyonu taşıyanlarda %50'den fazla glomerulosklerozsıklığı %37.5 iken mutasyon taşımayanlarda %10.4'tü (p=0.052). M694V taşıyan ve taşımayanların proteinüri düzeyleri ise 4654±2129'a karşı 6113±4331 mg/gün'dü (p=0.504). Tübülointerstisyel hasar bulguları ile proteinüri arasındaki ilişki Tablo 4.5.3'te verilmiştir. Buna göre M694V mutasyonu proteinüriden bağımsız bir şekilde tübülointerstisyel hasar bulgularının şiddeti ve glomerulosklerozile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 4.5.1. Hastalık gruplarına göre tanıdaki patoloji bulguları

	MGN (s=46)	**FSGS** (s=33)	**IgAN** (s=31)	**MDH** (s=20)	**MemPGN** (s=16)	**SLEN** (s=16)	**PIGN** (s=10)	**Toplam** (s=190)
Kresentik glomerulonefrit (%)	0	0	3	0	6	0	50	5
Glomerüler fibrinoid nekroz (%)	0	0	3	0	0	6.3	60	6
Proliferatif değişiklik (%)	11	12	65	0	100	63	90	39
Endokapiller (%)	0	0	3	0	88	38	0	13
Mezangial (%)	11	12	61	0	75	44	10	29
Ekstrakapiller (kresent) (%)	0	0	19	0	19	19	90	13
Global sklerotik glomerül yüzdesi	6±11	22±21	25±29	8±19	13±23	9±16	33±37	15±23
Segmental skleroz yüzdesi	2±6	26±22	16±22	0	0	2±6	8±13	8±18
Tübülointerstisyel inflamasyon								
Yok (%)	65	37	29	90	25	50	0	47
Hafif-Orta (%)	35	51	48	10	56	31	60	39
Şiddetli (%)	0	12	23	0	19	19	40	14
Tübülointerstisyel fibrozis								
Yok (%)	63	21	39	80	44	69	30	51
Hafif-Orta (%)	37	61	35	20	44	31	40	37
Şiddetli (%)	0	18	26	0	12	0	30	12
Tübüler atrofi								
Yok (%)	67	21	42	80	50	75	40	55
Hafif-Orta (%)	33	64	39	20	38	19	30	35
Şiddetli (%)	0	15	19	0	12	6	30	10

Tablo 4.5.2. Tübülointerstisyel hasar bulgularının şiddeti ve M694V mutasyonu

	M694V mutasyonu		
	var (s=8)	**yok** (s=182)	**p değeri**
Tübülointerstisyel inflamasyon			0.058
Yok (%)	12.5	49	
Hafif-Orta (%)	75	37	
Şiddetli (%)	12.5	14	
Tübülointerstisyel fibrozis			0.046
Yok (%)	12.5	53	
Hafif-Orta (%)	62.5	36	
Şiddetli (%)	25	11	
Tübüler atrofi			0.063
Yok (%)	37.5	56	
Hafif-Orta (%)	25	36	
Şiddetli (%)	37.5	8	

Tablo 4.5.3. Tübülointerstisyel hasar bulgularının şiddeti ve proteinüri

	Tübülointerstisyel inflamasyon			
	yok (s=82)	**hafif-orta** (s=72)	**şiddetli** (s=25)	**p değeri**
Proteinüri (mg/gün)	6642±4744	5633±3528	5082±4136	0.320
Nefrotik proteinüri (%)	74	76	64	0.471

	Tübülointerstisyel fibrozis			
	yok (s=87)	**hafif-orta** (s=71)	**şiddetli** (s=21)	**p değeri**
Proteinüri (mg/gün)	6600±4674	5741±3943	4545±2591	0.329
Nefrotik proteinüri (%)	71	78	71	0.656

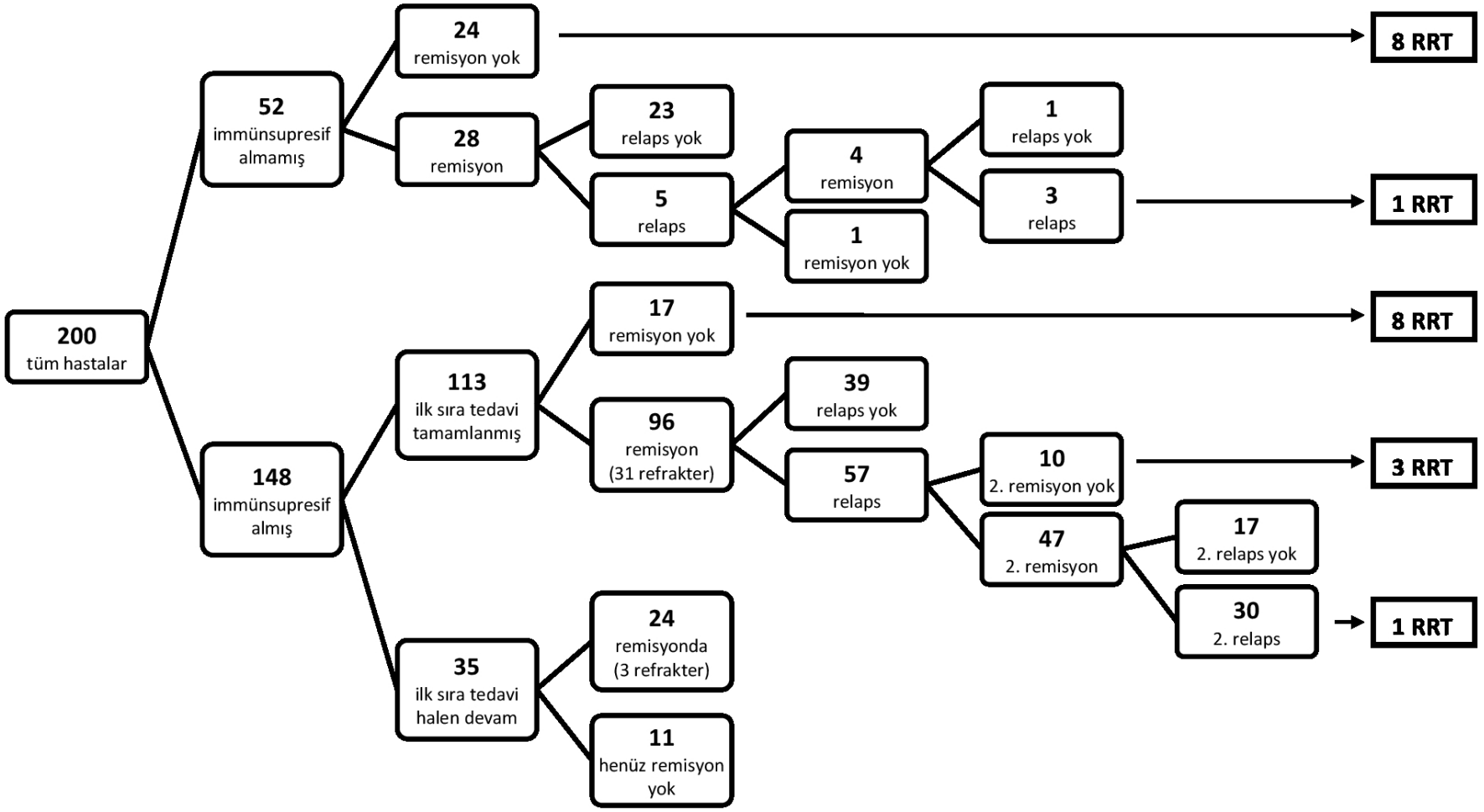
	Tübüler atrofi			
	yok (s=94)	**hafif-orta** (s=66)	**şiddetli** (s=19)	**p değeri**
Proteinüri (mg/gün)	6324±4436	5877±4277	5014±2723	0.750
Nefrotik proteinüri (%)	71	77	74	0.698

4.6. MEFV Varyantları ve Prognostik Özellikler

Hasta akış şeması Şekil 4.6.1'de verilmiş; hasta gruplarının prognostik özellikleri Tablo 4.6.1'de özetlenmiştir. MEFV mutasyonu, 2. ekzon mutasyonu, 10. ekzon mutasyonu ve R202Q polimorfizmi taşıyan ve taşımayan grupların prognostik özellikleri arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.6.2).

İlk basamak immünsupresif tedaviyi tamamlayan hastaların (s=113) E148Q taşıyanlarında refrakter hastalık %73'ken E148Q taşımayanlarında %40 bulundu (p=0.051). E148Q taşıyanlarda ilk basamak tedavide 2. immün süpresif kullanımı da E148Q taşımayanlara göre daha fazlaydı (%91'e karşı %61, p=0.054) (Tablo 4.6.3). İmmünsupresif alarak ya da almaksızın remisyona giren 148 hastada E148Q mutasyonu taşıyıcılığı yine refrakter hastalıkla ilişkili bulundu (Tablo 4.6.4).

Tüm hastalardan kalıcı RRT ihtiyacı gelişenlerinin (s=21) M694V mutasyonu taşıyıcılığı %14.3 iken RRT ihtiyacı olmayanların M694V taşıyıcılık sıklığı %2.8'di (p=0.040, OR=5.8 [1.28-26.3]). Tüm hastalarda M694V mutasyonu taşıyıcılığı %4'tü (Tablo 4.6.5).



Şekil 4.6.1. Hasta akış şeması

Tablo 4.6.1. Hasta gruplarının prognostik özellikleri

	MGN (s=46)	**FSGS** (s=36)	**IgAN** (s=33)	**MDH** (s=20)	**MemPGN** (s=17)	**SLEN** (s=16)	**PIGN** (s=12)	**Toplam** (s=200)
İmmünsupresif tedavi (%)	85	61	52	90	82	100	92	74
Remisyon (%)	87	67	52	92	77	88	67	74
Proteinüri<1 gr/gün (%)	75	61	46	92	77	64	59	60
Refrakter hastalık (%)	30	33	24	25	41	50	25	31
Stabilizasyon süresi (ay)	14±9	22±30	8±8	6±10	14±10	17±16	6±6	13±16
Steroid süresi (ay)	15±16	24±29	17±18	14±22	18±12	37±60	29±33	20±28
2. immünsupresif (%)	70	31	15	20	65	81	92	48
Relaps (%)	28	11	24	50	53	56	25	31
Tanıdan relapsa süre (ay)	55±51	63±60	83±65	43±49	70±60	58±54	16±13	56±52
2. relaps (%)	11	3	6	45	12	44	8	17
Kalıcı RRT (%)	0	11	15	0	18	6	25	11
Remisyonda kreatinin (mg/dL)	0.78±0.28	1.24±0.52	1.01±0.44	0.79±0.19	0.8±0.14	0.91±0.56	1.39±0.72	0.94±0.46
Tanıda kreatinin (mg/dL)	0.82±0.40	1.42±0.88	1.7±1.2	0.8±0.33	1.89±2.23	1.69±1.57	4.96±2.61	1.68±2.01
Remisyonda kreatinin klirensi (mL/dk)	122±44	78±37	121±65	124±56	94±36	120±46	110±81	110±51
Tanıda kreatinin klirensi (mL/dk)	119±46	76±41	85±71	113±38	66±40	98±87	23±14	89±57
Remisyonda proteinüri (mg/gün)	624 ±702	706 ±441	327 ±287	123 ±104	532 ±362	780 ±915	465 ±450	519 ±569
Tanıda proteinüri (mg/gün)	8907 ±4540	5442 ±3216	2902 ±2014	8967 ±4474	5777 ±4230	4376 ±3615	3167 ±2368	6049 ±4266

Tablo 4.6.2. MEFV geni varyasyonları ve prognostik özellikler

	MEFV mutasyonu		2. ekzon mutasyonu		10. ekzon mutasyonu		R202Q polimorfizmi	
	var (s=50)	yok (s=150)	var (s=24)	yok (s=176)	var (s=27)	yok (s=173)	var (s=67)	yok (s=133)
İmmünsupresif tedavi (%)	68	76	71	74	63	76	75	74
Remisyon (%)	76	73	75	74	74	74	70	76
Proteinüri<1 g/gün (%)	60	60	62	60	66	59	57	61
Refrakter hastalık (%)	32	31	46	29	19	33	36	29
Stabilizasyon süresi (ay)	14±14	12±16	13±13	13±16	14±15	13±16	13±13	13±17
Steroid süresi (ay)	20±23	20±30	23±24	19±29	17±23	20±29	18±19	21±32
2. immünsupresif (%)	44	49	58	46	30	50	52	45
Relaps (%)	34	30	38	30	30	31	30	32
Tanıdan relapsa süre (ay)	62±62	53±49	57±55	56±52	68±72	54±50	49±47	59±55
2. relaps (%)	20	15	21	16	19	16	16	17
Kalıcı RRT (%)	8	11	4	11	11	10	10	11
Remisyonda kreatinin (mg/dL)	1.01±0.54	0.92±0.42	1.14±0.57	0.91±0.43	0.89±0.5	0.95±0.45	0.97±0.49	0.87±0.37
Tanıda kreatinin (mg/dL)	1.51±1.4	1.75±2.18	1.31±0.77	1.74±2.12	1.72±1.76	1.68±2.05	1.77±2.69	1.64±1.6
Remisyonda kreatinin klirensi (mL/dk)	111±54	109±51	110±49	110±52	113±59	109±50	115±49	108±53
Tanıda kreatinin klirensi (mL/dk)	88±47	89±61	91±45	89±59	85±49	90±59	101±61	83±55
Remisyonda proteinüri (mg/gün)	545±479	509±599	478±353	524±594	605±573	505±570	496±620	529±547
Tanıda proteinüri (mg/gün)	5865 ±4495	6111 ±4201	5618 ±4592	6108 ±4231	5981 ±4432	6060 ±4253	6299 ±4744	5928 ±4027

Hiçbir çift arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.6.3. İlk basamak immünsupresif tedaviyi tamamlayan hastalarda E148Q mutasyonu ve prognostik özellikler

	E148Q mutasyonu		
	var (s=11)	**yok** (s=102)	**p değeri**
Remisyon (%)	82	85	0.670
Stabilizasyon süresi (ay)	18±17	20±24	0.523
Proteinüri<1 g/gün (%)	64	65	0.995
Refrakter hastalık (%)	73	40	0.051
Relaps (%)	89	56	0.078
Tanıdan relapsa süre (ay)	55±38	60±50	0.795
Steroid süresi (ay)	22±19	31±31	0.420
2. immünsupresif (%)	91	61	0.054
2. immünsupresif süresi (ay)	17±10	23±23	0.619
Kalıcı RRT ihtiyacı (%)	9	11	1.000

Tablo 4.6.4. Remisyona giren hastalarda E148Q mutasyonu ve prognostik özellikler

	E148Q mutasyonu		
	var (s=17)	**yok** (s=131)	**p değeri**
Refrakter hastalık (%)	48	20	0.027
2. immünsupresif (%)	85	60	0.128
Relaps (%)	53	41	0.326
Stabilizasyon süresi (ay)	18±17	21±24	0.938
Proteinüri<1 g/gün (%)	76	77	0.836
Steroid süresi (ay)	22±19	31±30	0.394
2. immünsupresif süresi (ay)	17±10	23±23	0.548
Tanıdan relapsa süre (ay)	56±37	60±50	0.905
Kalıcı RRT ihtiyacı (%)	0	4	1.000

Tablo 4.6.5. Kalıcı RRT ihtiyacı ve M694V mutasyonu

	Kalıcı RRT ihtiyacı			
	var (s=21)	**yok** (s=179)	**toplam** (s=200)	**p değeri**
M694V mutasyonu (%)	14.3	2.8	4	0.040

Kalıcı RRT ihtiyacı için Odds oranı (%95 güven aralığı) = 5.8 (1.28-26.3)

5. TARTIŞMA

1997 yılında keşfedilen ve mutasyonlarının AAA hastalığının sebebi olduğu gösterilen[46] MEFV geninin translasyon ürünü olan pyrin (marenostrin)'in hücre içi inflamazom yolakları üzerindeki regülatuar etkisi iyi tanımlanmıştır[31]. Daha amiloidojenik mutasyonların yerleştiği 10. ekzon, pyrin'in diğer proteinlerle etkileştiği kabuk bölgesini (PYR domain'i) kodlamaktadır[47]. Bu yüzden farklı MEFV mutasyonları pyrin'in konformasyonunu ve diğer proteinlerle etkileşimini farklı derecelerde etkiledikleri için farklı düzeylerde pyrin fonksiyon kaybına yol açarak farklı AAA fenotiplerine ve farklı şiddetlerde hastalığa yol açmaktadır. Yine bu yüzden pyrin'de aminoasit değişimine yol açan R202Q polimorfizminin hastalık fenotipi üzerinde modifiye edici etkileri olduğu gösterilmiştir[48].

AAA dünyada nadir görülen bir hastalık olsa da endemik olduğu bölgelerde önemli bir morbidite sebebi olabilmektedir. Hastalığın sık görüldüğü ülkemiz gibi toplumlarda sağlıklı populasyonda heterozigot mutasyon taşıyıcılığı oldukça sıktır. AAA hastaları ve sağlıklı populasyonda MEFV mutasyon profilleri oldukça farklıdır. MEFV mutasyon profilleri hem AAA hastaları hem sağlıklı populasyonlarda ülkeden ülkeye de ciddi farklılıklar göstermektedir. Türkiye'de ise AAA hastalarının mutasyon profillerinin bölgeden bölgeye bile çok ciddi farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Türkiye'de AAA hastalarında mutasyon sıklığını inceleyen bölgesel ve ulusal düzeyde oldukça fazla çalışma olmasına rağmen, sağlıklı populasyonda MEFV geni mutasyonu sıklığıyla ilgili veri oldukça sınırlıdır. Bu konudaki bilgimiz AAA hastalarında yapılmış çalışmaların sınırlı sayıda ve bölgesel nitelikteki sağlıklı kontrol gruplarının verilerinden oluşmaktaydı. Yalçınkaya'nın çalışması[39] sağlıklı Türk populasyonunda MEFV geni mutasyon sıklığını araştıran, ulusal profili yansıtabilecek şekilde tasarlanmış ve sekanslama yöntemi ile yapılmış tek çalışmadır. Bu çalışmada sadece ekzon 2 ve 10 mutasyonları değil ekzon 3 ve 5 mutasyonları da piro-sekanslama tekniği ile araştırılmış; toplam mutasyon sıklığı %9.2 bulunurken %1 sıklıkta 3. ekzon mutasyonu saptanmıştır. Biz sadece ekzon 2 ve 10 mutasyonlarını

yeni jenerasyon sekanslama ile inceledik. Diğer ekzon mutasyonlarına baksaydık mutant allel sıklığını muhtemelen %13'ten biraz daha fazla bulacaktık.

Türkiye'de AAA hastalarında MEFV mutasyonlarının çoğunu 10. ekzon mutasyonları oluşturmakta, sağlıklı populasyonda ise en sık 2. ekzon mutasyonu olan E148Q'ya rastlanmaktadır. E148Q'nun sağlıklı populasyondaki sıklığının özellikle Aşkenazi Yahudileri'nde AAA hastalarındaki sıklığına benzer bulunması[49], bu varyantın gerçekte bir polimorfizm mi olduğu tartışmasını birlikte getirse de, bunun oldukça ırksal ve bölgesel bir bulgu olması ve E148Q mutasyonunun, dünyanın başka bölgelerindeki AAA hastalarında Aşkenazi Yahudileri'ndekinden ve sağlıklı populasyondan daha fazla bulunması bunu doğrulamamıştır[50].

Türkiye'de sağlıklı populasyonda R202Q polimorfizmi sıklığını inceleyen bir çalışma mevcut olmadığı için hasta grubumuzdaki R202Q taşıyıcılığı sıklığını normal populasyonla karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Ancak Türkiye'de AAA hastalarında R202Q sıklığının %50'nin üstünde olduğunu bilmekteyiz. Yine AAA hastalarıyla yapılan çalışmaların sağlıklı kontrol gruplarında R202Q taşıyıcılığı sıklığı %50'ye yakın bulunmuştur[48, 51]. R202Q bir polimorfizm olsa da homozigot R202Q taşıyıcılığı AAA hastalarında normal populasyona göre daha fazla bulunmuş; R202Q taşıyan AAA hastalarının AAA fenotiplerinin taşımayanlardan farklı olduğu ortaya koyulmuştur[48]. Bu yüzden R202Q hastalığı modifiye edici bir polimorfizm olarak düşünülebilir.

AAA olmayıp MEFV mutasyonu taşıyan kişilerin inflamasyona yatkın olduğunun belki de en dramatik örneği SIRS'lı hastalarda MEFV mutasyonlarına daha sık rastlanması ve mutasyon taşıyanların SIRS bulgularının anlamlı derecede ağır seyretmesidir[52]. MEFV mutasyonları her ne kadar inflamatuar durumların ve romatolojik hastalıkların seyrini etkilese de bu, her mutasyon ve her romatolojik hastalık için sabit değildir. MGN'li hastalarda 10. ekzon mutasyonu ile tanıdaki proteinüri ve serum kreatinini ile negatif, MDH'li hastalarda MEFV mutasyonu ile tanıdaki serum kreatinini ile negatif, tüm hastalarda ise M694V mutasyonu ile glomerulosklerozu, tübülointerstisyel hasar ve RRT ihtiyacı ile pozitif, E148Q ile

refrakter hastalık arasında pozitif, R202Q ile hipokomplementemi arasında pozitif ilişki saptamamız bu durumdan kaynaklanıyor olabilir. Ankilozan spondilitli hastalarda da MEFV mutasyonu taşıyıcılığı ile erken tanı yaşı, yüksek hastalık aktivitesi ile ilişki bulunduğu halde[11, 42], M680I mutasyonu ile aktif hastalık ters ilişkili bulunmuştur[9]. Yine romatoid artritli hastalarda diğer mutasyonlar yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili değilken E148Q ilişkili bulunmuştur[20]. Multiple sklerozlu hastalarda da M694V kötü prognozla ilişkli iken E148Q, K695R ve V726A prognozla ilişkli bulunmamıştır[23, 25]. Behçet'li hastalarda ise M680I ve E148Q mutasyonları normal populasyondan daha sık olup M694V mutasyonu normal populasyondaki sıklığında görülse bile M694V trombotik özelliklerle yakından ilişkili bulunmuştur[4, 44].

Kukuy ve arkadaşlarının[27] glomerulonefritli hastalarda yaptığı çalışmada mutasyon taşıyıcılığı sıklığı 18/80 olarak bulunmuş olup çalışmanın yapıldığı heterojen toplumdaki (Tunuslu, Libyalı, Yemenli, Aşkenazi, Iraklı, Arap, Mısırlı, Türk ve İranlı) mutasyon taşıyıcılığından hafif yüksek bulunmuş, bu yükseklik anlamlı kabul edilmemiştir. Mutasyon profili de sağlıklı toplumunkine benzer bulunmuştur. Bu çalışmada sadece sık görülen 3 mutasyonun (M694V, V726A, E148Q) sıklığı araştırıldığı için aslında bu hasta grubunda mutasyon taşıyıcılığının daha sık olduğu düşünülebilir. Çalışmada hastalık şiddeti, prognoz göstergeleri ve histolopatolojik bulgularla mutasyon taşıyıcılığının da bir ilişkisi gösterilememiştir. Çalışmamız glomerulonefritli hastalarda hastalığın klinik, laboratuar, patoloji bulguları ve prognostik özellikleri ile MEFV geni mutasyonları arasındaki ilişkiyi gösteren tek çalışmadır.

Sonuç olarak Türk toplumunda glomerulonefritli hastalarda MEFV geni mutasyonu taşıyıcılığı normal populasyondan yüksek olabilir. M694V, E148Q mutasyonları ile R202Q polimorfizmi hastalığın klinik, laboratuar, patoloji bulguları ve prognostik özellikleri ile ilişkili olabilir. Spesifik glomerulonefrit alt gruplarında yapılacak daha büyük çaplı çalışmalar, spesifik hastalık gruplarında MEFV varyantları ile hastalık özelliklerinin ilişkisini ortaya koyacaktır.

ÖZET

Giriş ve Amaç: MEFV geninin translasyon ürünü olan pyrin inflamasyonun baskılanmasından sorumlu hücre içi regülatuar bir proteindir. MEFV geninin biallelik mutasyonları Ailevi Akdeniz Ateşi'ne (AAA) yol açmakta; AAA'nın sık görüldüğü toplumlarda heterozigot MEFV geni mutasyonuna sık rastlanmaktadır. Heterozigot MEFV mutasyonu taşıyıcılığının romatolojik hastalığı olan kişilerde hastalığın seyrini etkileyebileceğine dair çok sayıda çalışma bulunurken, glomerulonefritli hastalarda konu ile ilgili yapılmış çalışma çok sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı glomerulonefritli hastalarda MEFV varyantı taşıyıcılığı ile hastalığın klinik, laboratuar, patoloji bulguları ve prognostik özelliklerin ilişkisini ortaya koymaktır.

Yöntem: Biyopsi tanılı glomerulonefriti olan toplam 200 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanıdaki klinik ve laboratuar özellikleri, patoloji bulguları ve prognostik özellikleri elektronik hastane kayıt sistemi ve hasta dosyaları taranarak geriye dönük olarak incelendi. Her hastanın MEFV geni 2. ve 10. ekzonları yeni jenerasyon sekanslama ile dizi analizine tabi tutuldu. Tespit edilen 2. ve 10. ekzon varyantları hastalık özellikleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Glomerulonefritli hastalarda MEFV geni mutasyonu taşıyıcılığı normal populasyondan daha sık bulundu (%25'e karşı %16, p=0.001). M694V mutasyonu tübülointerstisyel hasar, global glomeruloskleroz ve renal replasman tedavisi ile, E148Q mutasyonu refrakter hastalık ile, R202Q polimorfizmi hipokomplementemi ile ilişkili bulunurken; membranöz nefropatili hastalarda 10. ekzon mutasyonları tanıdaki proteinüri miktarı ile, minimal değişiklik hastalarında MEFV mutasyonları tanıdaki serum kreatinini ile ters ilişkili bulundu.

Sonuçlar: Türk toplumunda glomerulonefritli hastalarda MEFV geni mutasyonu taşıyıcılığı normal populasyondan yüksek olabilir. M694V, E148Q mutasyonları ile R202Q polimorfizmi hastalığın klinik, laboratuar, patoloji bulguları ve prognostik özellikleri ile ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, E148Q mutasyonu, glomerulonefrit, glomeruloskleroz, hipokomplementemi, MEFV mutasyonu, MEFV polimorfizmi, M694V mutasyonu, renal replasman tedavisi, R202Q polimorfizmi, tübülointerstisyel hasar

SUMMARY

Objectives: Pyrin, the translational product of the MEFV gene, is an intracellular regulatory protein that inhibits inflammation. Biallelic mutations of this gene is responsible from Familial Mediterranean Fever (FMF) and heterozygous carrier rate for MEFV mutations is quite high in endemic regions for FMF. Although carrying a heterozygous MEFV mutation is shown to modify the course of underlying rheumatic diseases if present, little is known about glomerulonephritides. The aim of this study is to investigate the association between clinical and laboratory features, pathologic findings, prognostic features and MEFV variants.

Methods: 200 adult patients with biopsy-proven glomerulonephritis were included in the study. Medical records regarding clinical and laboratory features at diagnosis, pathological findings and prognostic features were evaluated retrospectively. Exons 2 and 10 of the MEFV gene of each patient were sequenced by new generation sequencing, mutations and polymorphisms were detected and compared with disease features.

Results: MEFV mutation carrier rate was higher in patients with glomerulonephritis compared to normal population (25% vs 16%, p=0.001). Spesifically, M694V mutation was associated with renal replacement therapy, global glomerulosclerosis and tubulointerstitial injury, E148Q with refractory disease, and R202Q with hypocomplementemia. In patients with membranous nephropathy, mutations in exon 10 were negatively associated with proteinuria at diagnosis, and in patients with minimal change disease, carrying MEFV mutations was negatively associated with serum creatinine at diagnosis.

Conclusions: MEFV mutation carrier rate may be high in Turkish glomerulonephritis patients. M694V, E148Q mutations and R202Q polymorphism may be associated with disease features.

Key words: E148Q mutation, Familial Mediterranean Fever, glomerulonephritis, glomerulosclerosis, hypocomplementemia, MEFV mutation, MEFV polymorphism, M694V mutation, renal replacement therapy, R202Q polymorphism, tubulointerstitial injury

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS: The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant 2011, 26(2):414-430.

2. Nakai S, Wada A, Kitaoka T, Shinzato T, Nagura Y, Kikuchi K, Masakane I, Shinoda T, Yamazaki C, Sakai R et al: An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2004). Ther Apher Dial 2006, 10(6):476-497.

3. Akkoc N, Sari I, Akar S, Binicier O, Thomas MG, Weale ME, Birlik M, Savran Y, Onen F, Bradman N et al: Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever. Arthritis Rheum 2010, 62(10):3059-3063.

4. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H: MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. Clin Exp Rheumatol 2003, 21(4 Suppl 30):S35-37.

5. Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y, Erguven M, Taskiran E, Yilmaz E, Besbas N, Topaloglu R, Bakkaloglu A: MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(1):23-25.

6. Balkarli A, Tepeli E, Balkarli H, Kaya A, Cobankara V: A variant allele of the Mediterranean-fever gene increases the severity of gout. Int J Rheum Dis 2016.

7. Canete JD, Arostegui JI, Queiro R, Gratacos J, Hernandez MV, Larrosa M, Alperi M, Moll C, Rius J, Sanmarti R et al: An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. Arthritis Rheum 2007, 56(8):2784-2788.

8. Canete JD, Arostegui JI, Queiro R, Sanmarti R, Ballina J, Bosch X, Yague J: Association of intermittent hydrarthrosis with MEFV gene mutations. Arthritis Rheum 2006, 54(7):2334-2335.

9. Cinar M, Dinc A, Simsek I, Erdem H, Koc B, Pay S, Tunca Y, Kilic S, Gul D: The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: a three-month, longitudinal clinical study. Rheumatol Int 2008, 29(1):37-42.

10. Cosan F, Ustek D, Oku B, Duymaz-Tozkir J, Cakiris A, Abaci N, Ocal L, Aral O, Gul A: Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2010, 62(11):3232-3236.

11. Durmus D, Alayli G, Cengiz K, Yigit S, Canturk F, Bagci H: Clinical significance of MEFV mutations in ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine 2009, 76(3):260-264.

12. Fidder H, Chowers Y, Ackerman Z, Pollak RD, Crusius JB, Livneh A, Bar-Meir S, Avidan B, Shinhar Y: The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2005, 100(2):338-343.

13. Giaglis S, Mimidis K, Papadopoulos V, Thomopoulos K, Sidiropoulos P, Rafail S, Nikolopoulou V, Fragouli E, Kartalis G, Tzioufas A et al: Increased frequency of mutations in the gene responsible for familial Mediterranean fever (MEFV) in a cohort of patients with ulcerative colitis: evidence for a potential disease-modifying effect? Dig Dis Sci 2006, 51(4):687-692.

14. Inanir A, Yigit S, Karakus N, Tekin S, Rustemoglu A: Association of MEFV gene mutations with rheumatoid factor levels in patients with rheumatoid arthritis. J Investig Med 2013, 61(3):593-596.

15. Kalyoncu M, Acar BC, Cakar N, Bakkaloglu A, Ozturk S, Dereli E, Tunca M, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S: Are carriers for MEFV mutations "healthy"? Clin Exp Rheumatol 2006, 24(5 Suppl 42):S120-122.

16. Karban A, Dagan E, Eliakim R, Herman A, Nesher S, Weiss B, Berkowitz D, Shamir R, Gershoni-Baruch R: Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in patients with Crohn's disease. Genes Immun 2005, 6(2):134-139.

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(1):41-46.

18. Koca SS, Etem EO, Isik B, Yuce H, Ozgen M, Dag MS, Isik A: Prevalence and significance of MEFV gene mutations in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2010, 77(1):32-35.

19. Migita K, Nakamura T, Maeda Y, Miyashita T, Koga T, Tanaka M, Nakamura M, Komori A, Ishibashi H, Origuchi T et al: MEFV mutations in Japanese rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol 2008, 26(6):1091-1094.

20. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, Brezniak N, Shinar E, Pras M, Shinar Y: Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. Ann Rheum Dis 2005, 64(7):1009-1014.

21. Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, Ehrenfeld M, Langevitz P, Livneh A: Common FMF alleles may predispose to development of Behcet's disease with increased risk for venous thrombosis. Scand J Rheumatol 2007, 36(1):48-52.

22. Shinar Y, Kosach E, Langevitz P, Zandman-Goddard G, Pauzner R, Rabinovich E, Livneh A, Lidar M: Familial Mediterranean FeVer gene (MEFV) mutations as a modifier of systemic lupus erythematosus. Lupus 2012, 21(9):993-998.

23. Shinar Y, Livneh A, Villa Y, Pinhasov A, Zeitoun I, Kogan A, Achiron A: Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. Genes Immun 2003, 4(3):197-203.

24. 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, 294(1-2):38-42.

25. Yahalom G, Kivity S, Lidar M, Vaknin-Dembinsky A, Karussis D, Flechter S, Ben-Chetrit E, Livneh A: Familial Mediterranean fever (FMF) and multiple sclerosis: an association study in one of the world's largest FMF cohorts. Eur J Neurol 2011, 18(9):1146-1150.

26. Yalcinkaya F, Ozcakar ZB, Kasapcopur O, Ozturk A, Akar N, Bakkaloglu A, Arisoy N, Ekim M, Ozen S: Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. J Pediatr 2007, 151(6):675-678.

27. Kukuy OL, Kopolovic J, Blau A, Ben-David A, Lotan D, Shaked M, Shinar Y, Dinour D, Langevitz P, Livneh A: Mutations in the familial Mediterranean fever gene of patients with IgA nephropathy and other forms of glomerulonephritis. Clin Genet 2008, 73(2):146-151.

28. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007, 298(17):2038-2047.

29. National Kidney F: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002, 39(2 Suppl 1):S1-266.

30. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, Ecder T, Yilmaz ME, Camsari T, Basci A et al: A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011, 26(6):1862-1871.

31. Familial Autoinflammatory Syndromes. In: Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th edn. Edited by Firestein; 2012.

32. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H: Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2002, 61(1):79-81.

33. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E et al: Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore) 2005, 84(1):1-11.

34. Ceri M, Unverdi S, Altay M, Ureten K, Ozturk MA, Gonen N, Duranay M: Anti-cyclic citrullinated peptides positivity rate in patients with familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2010, 28(4 Suppl 60):S58-61.

35. Fidder HH, Chowers Y, Lidar M, Sternberg M, Langevitz P, Livneh A: Crohn disease in patients with familial Mediterranean fever. Medicine (Baltimore) 2002, 81(6):411-416.

36. Aksu K, Keser G: Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2011, 31(10):1263-1274.

37. Ben-Chetrit E, Yazici H: Thoughts on the proposed links between Behcet's disease and familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2002, 20(4 Suppl 26):S1-2.

38. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A: Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. Semin Arthritis Rheum 2000, 29(5):286-295.

39. Yalcinkaya F, Duzova A, Gonen S, Ozcakar B, Baskin E, Ozkaya O, Soylemezoglu O: PW01-003 – Frequency of MEFV mutations in Turkish population. Pediatr Rheumatol Online J 2013, 11(Suppl 1):A56.

40. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M: Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet 2001, 9(7):553-555.

41. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soyturk M, Akar S, Tunca M et al: Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology (Oxford) 2006, 45(6):746-750.

42. Brown MA, Brophy S, Bradbury L, Hamersma J, Timms A, Laval S, Cardon L, Calin A, Wordsworth BP: Identification of major loci controlling clinical manifestations of ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2003, 48(8):2234-2239.

43. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R: Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. J Pediatr 2003, 143(5):658-661.

44. Tasliyurt T, Yigit S, Rustemoglu A, Gul U, Ates O: Common MEFV gene mutations in Turkish patients with Behcet's disease. Gene 2013, 530(1):100-103.

45. Yazici A, Cefle A, Savli H: The frequency of MEFV gene mutations in Behcet's disease and their relation with clinical findings. Rheumatol Int 2012, 32(10):3025-3030.

46. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. Cell 1997, 90(4):797-807.

47. Grutter C, Briand C, Capitani G, Mittl PR, Papin S, Tschopp J, Grutter MG: Structure of the PRYSPRY-domain: implications for autoinflammatory diseases. FEBS Lett 2006, 580(1):99-106.

48. Comak E, Akman S, Koyun M, Dogan CS, Gokceoglu AU, Arikan Y, Keser I: Clinical evaluation of R202Q alteration of MEFV genes in Turkish children. Clin Rheumatol 2014, 33(12):1765-1771.

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, 15(4):385-386.

50. Touitou I: The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet 2001, 9(7):473-483.

51. Yigit S, Karakus N, Tasliyurt T, Kaya SU, Bozkurt N, Kisacik B: Significance of MEFV gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. Gene 2012, 506(1):43-45.

52. Koc B, Oktenli C, Bulucu F, Karadurmus N, Sanisoglu SY, Gul D: The rate of pyrin mutations in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome and sepsis: a pilot study. J Rheumatol 2007, 34(10):2070-2075.