

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZLU
HASTALARDA KLİNİK SEYİR, LABORATUVAR VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. ALPER TÜRKEİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. YASEMİN TEKBUDAK ERTEN

ANKARA - 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZLU
HASTALARDA KLİNİK SEYİR, LABORATUVAR VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. ALPER TÜRKEK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. YASEMİN TEKBUDAK ERTEN

ANKARA - 2019

KABUL ve ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı ve Soyadı	Alper TÜRKEK
Baba Adı	İsmail Hakkı
Doğum Yeri/Tarihi	Kütahya/15.09.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	2013/13-311-126
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 yıl 5 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

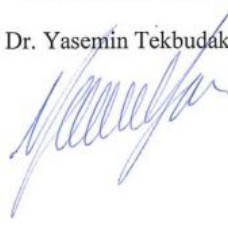
UZMANLIK TEZİNİN ADI: Fokal segmental glomerüloskleroz tanılı hastalarda klinik seyir, laboratuvar ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi.

JÜRİ KARARI: Dr. Alper Türkel'in yukarıda başlığı yazılı tezi komisyonumuzca incelenmiş ve yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yasemin Tekbudak Erten



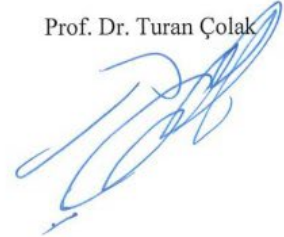
ÜYE

Prof. Dr. Musa Bali



ÜYE

Prof. Dr. Turan Çolak



TEŞEKKÜR

Eğitimime olan katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Selim Turgay ARINSOY olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık tezimin her aşamasında bana yol gösteren, tezin oluşturulduğu süreçte, çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında sonsuz sabrıyla her aşamada bana destek olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışman hocam Prof. Dr. Yasemin TEKBUDAK ERTEN'e,

Uzmanlık eğitimimin zorlu sürecinde birlikte çalıştığım değerli arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olup bana destek olan sevgili aileme ,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alper TÜRKEK

ANKARA-2019

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. ETİYOLOJİ	4
2.2.1. Dolaşan Faktörler.....	4
2.2.2. Genetik Nedenler ve Epigenetik Risk Faktörleri.....	5
2.2.3. İlaçlar	6
2.2.4. Enfeksiyonlar	7
2.2.5 Hiperfiltrasyona Adaptif Yanıt	8
2.3. PATOFİZYOLOJİ.....	9
2.4. SINIFLAMA.....	10
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER VE SEMPTOMLAR	11
2.6. PATOLOJİK ÖZELLİKLER	13
2.6.1. HİSTOLOJİK ALT TİPLER	14
2.6.2. SEKONDER FSGS AYIRT EDİCİ PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	18
2.7. FSGS-AYIRICI TANI	19
2.8. TEDAVİ.....	20
2.8.1 Glukokortikoid Tedavisi.....	21
2.8.2. Diğer İmmüsupresif İlaçlar	22
2.8.3. Diğer Tedavi Yaklaşımları.....	24
2.9. PROGNOZ	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1. HASTALAR	26
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31

4. BULGULAR	32
4.1. 2008-2018 Yılları Arasında Böbrek Biyopsisi İle Fokal Segmental Glomerüloskleroz Tanısı Almış 185 Hastanın Böbrek Biyopsi Sonuçları.....	32
4.2. Verilerine Ulaşılan 57 Hastanın Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	33
4.3. Primer ve Sekonder FSGS Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri, Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması	37
4.4. Primer ve Sekonder FSGS Gruplarının Histopatolojik Bulgularının Karşılaştırılması..	39
4.5. Tedavi Şemaları	40
4.6. Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi	42
4.7. Primer FSGS Hastalarında Tedavi Yanıtı Olan ve Olmayan Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar Verileri ve Histopatolojik Bulgularının Karşılaştırılması	44
4.8. Primer FSGS Hasta Grubunda Tedavi Yanıtsızlığı Açısından Olası Risk Faktörlerinin İncelenmesi	48
5. TARTIŞMA	50
5.1. SONUÇLAR.....	55
6. REFERANSLAR.....	58
7. ÖZGEÇMİŞ.....	66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demografik, Klinik ve Histopatolojik Veriler	27
Tablo 2. Araştırmada değerlendirilen laboratuvar verileri.....	28
Tablo 3.İmmünsüpresif tedavi verilen hastaların tedavi rejimleri	29
Tablo 4. 2008-2018 yılları arasında böbrek biyopsisi ile fokal segmental glomerüloskleroz tanısı almış 185 hastanın böbrek biyopsi sonuçları.....	33
Tablo 5. Verilerine ulaşılan 57 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	35
Tablo 6. Sekonder FSGS etiyolojileri	36
Tablo 7. Primer ve sekonder FSGS gruplarının demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	38
Tablo 8. Primer ve sekonder FSGS gruplarının histopatolojik bulgularının karşılaştırılması	40
Tablo 9. Primer FSGS başlangıç tedavileri.....	41
Tablo 10 . Primer FSGS’de tedavi yanıtı olan ve olmayan hasta gruplarının demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik verilerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 11. Primer FSGS’de tedavi yanıtı için olası risk faktörlerinin hemoglobin eklenerek yapılan lojistik regresyon analizi	48
Tablo 12. Primer FSGS’de tedavi yanıtı için olası risk faktörlerinin anemi varlığı eklenerek lojistik regresyon analizi	49

KISALTMALAR

FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
IgA	: İmmünglobülin A
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobülin M
Upar	: Ürokinaz plazminojen aktivatör yüzey reseptörü
suPAR	: Soluble Ürokinaz plazminojen aktivatör yüzey reseptörü
MDH	: Minimal değişiklik hastalığı
NOS	: <i>Not otherwise specified</i>
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
HIV	: Human immunodeficiency virüs
CNI's	: Kalsinörin inhibitörleri
MMF	: Mikofenolat mofetil
CSA	: Siklosporin
ACTH	: Adrenokortikotropin Hormonu
TGF-beta	: Transforming Growth Faktör beta
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
KDIGO	: Kidney Disease Improvement Global Outcome
VKİ	: Vücut kitle indeksi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
CRP	: C reaktif protein
C3	: Serum kompleman 3
C4	: Serum kompleman 4
VUR	: Vezikoüreteral reflü
ADEi	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörü
OAB	: Ortalama arteriyel basınç
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

O.R.	: Odds ratio
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
TNF-α	: Tumor nekrozis faktör alfa
IL-1B	: İnterlökin 1 beta
IL-6	: İnterlökin 6
HIF	: <i>Hypoxia inducible factor</i>

ÖZET

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) en sık görülen glomerülonefritlerden bir tanesidir. Hastaların yaklaşık %50'sinde ortalama 10 yılda son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. Tedavi edilmediğinde spontan remisyon oranı %5-15 civarındadır. Kortikosteroid tedavisi alan hastaların yaklaşık %50-%70'inde tam veya kısmi yanıt alınmaktadır.

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Nefroloji Bilim Dalında 2008-2018 yılları arasında böbrek biyopsileri ile fokal segmental glomerüloskleroz tanısı almış hastaları kapsayan tek merkezli retrospektif kohort çalışmasıdır.

Merkezimizde belirtilen yıllar arasında böbrek biyopsileri ile FSGS tanısı alan 185 hasta değerlendirmeye alındı. 185 hastadan; 125 hastada (%67,6) NOS varyantı, 21 hastada (%11,4) sellüler varyant, 23 hastada (%12,4) kollapsing varyant, 8 hastada (%4,3) tip lezyonu ve 8 hastada (%4,3) perihiler varyant olduğu görüldü. Histolojik tiplerin görülme oranları literatür verileri ile benzerdi. Verileri tam olan ve hastanemizde rutin izlemde olan 57 hasta tedavi yanıtı ve prognostik belirteçler açısından değerlendirildi. Takip eden klinisyenler tarafından 57 hastanın; 41'i primer FSGS, 16'sı sekonder FSGS kabul edilerek takip edilmişti. Bu iki grup karşılaştırıldığında; primer FSGS grubuna göre, sekonder FSGS grubunun daha ileri yaşta tanı aldığı, tanı sırasında saptanan 24 saatlik idrar protein miktarının daha düşük olduğu, VKİ ortalamasının daha yüksek olduğu ve tanı anındaki serum albümin düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca primer FSGS'de nefrotik sendrom ön planda iken, sekonder FSGS nefrotik olmayan klinik tablo ile kendini göstermişti. Primer FSGS tanılı hastalarda kortikosteroid tedavisine yanıt oranı %69,2 olarak bulundu ve literatür verileri ile benzerdi. Primer FSGS tanılı hastalarda tedavi yanıtı olan ve olmayan iki grup arasındaki temel farklar; tedavi yanıtı olmayan grupta daha yüksek proteinüri miktarı ve daha düşük hemoglobin düzeyi olarak gözlemlendi. Çalışmamızda; proteinürinin şiddeti ve anemi varlığı FSGS tedavi direnci açısından olası risk faktörleri olarak saptandı.

Anahtar kelimeler: Fokal segmental glomerüloskleroz, nefrotik sendrom, proteinüri

ABSTRACT

Focal segmental glomerulosclerosis is one of the most common glomerulonephrites. Approximately, %50 of patients progress to end-stage renal disease averagely within ten years. Spontaneous remission rate is about 5-15 % without treatment. About 50-70 % of patients on corticosteroid treatment reach complete or partial remission.

Our study is a single centered, retrospective cohort composed of the patients diagnosed FSGS within years 2008-2018 in Gazi University Faculty of Medicine Nephrology Department.

Between the years mentioned in our center, 185 patients diagnosed as FSGS with renal biopsy were evaluated. From 185 patients; NOS variant in 125 patients (67.6%), cellular variant in 21 patients (11.4%), collapsing variant in 23 patients (12.4%), type lesion in 8 patients (4.3%) and perihilar variant (%4,3) in 8 patients were seen. The rates of histological types were similar to the literature data. Fifty seven patients with complete data and routine follow-up in our hospital were evaluated for treatment response and prognostic markers. Among the 57 patients, 41 were diagnosed and followed up as primary FSGS, and 16 were diagnosed and followed up as secondary FSGS. When these two groups were compared; according to the primary FSGS group, the patients with secondary FSGS group were diagnosed at an older age, and the 24-hour urine protein levels were lower at the time of diagnosis, the higher BMI and serum albumin levels were also seen in these patients at diagnosis. Additionally, while nephrotic syndrome was in the forefront at primary FSGS, secondary FSGS showed itself with a non-nephrotic clinical picture. The rate of response to corticosteroid treatment in patients with primary FSGS was 69.2%, that is similar to the literature data. When two groups with and without response to initial therapy were compared; in the group not responding to the treatment, the amount of 24 hours urine protein was higher at the time of diagnosis and hemoglobin values were lower. In our research; severity of proteinuria and the presence of anemia were found to be possible risk factors in terms of FSGS treatment resistance

Keywords: Focal segmental glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, proteinuria

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS); nefrotik sendrom tablosu olan erişkin ve pediyatrik yaş grubunda en sık rastlanan glomerüler hasar paternlerinden birisidir. Hastalar anlamlı düzeyde proteinüri, hipertansiyon, renal fonksiyon bozukluğu ve nefrotik sendrom tabloları ile tanı almaktadırlar. Geçmiş çalışmalarda, ağır proteinüri, hipertansiyon, interstisyel fibrozis, glomerüler skleroz ve azalmış renal fonksiyon hem klinik, hem patolojik olarak kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir [1]. FSGS bir hastalıktan ziyade immünolojik anormallik ve podosit hasarına bağlı gelişen glomerüler bir lezyondur. Geçmiş çalışmalarda FSGS patogeneğinde “çözünür dolaşan permeabilite faktörleri” olarak tanımlanan moleküllerin var olabileceği ileri sürülmüştür [2]. Geçtiğimiz dekatta ise, podosit spesifik molekülleri kodlayan gen serilerinde saptanan mutasyonlar (NPHS1, NPHS2, ACTN4, TRPC6, INF2 gibi) genetik FSGS nedeni olarak tanımlanmışlardır [3].

FSGS; ışık mikroskopisi, immünflorasan boyama ve elektron mikroskopisi ile tüm biyopsi materyalinin incelemesinde en az bir glomerülde, glomerülün tamamında olmayan (segmental) sklerozis varlığı ile karakterizedir. FSGS tanımında geçen fokal kelimesi yanıltıcı olabilir, çünkü FSGS lezyonları fokal yerleşimli değildirler. Örneğin; FSGS deneysel modellerinde, üç boyutlu morfometrik incelemede neredeyse tüm glomerüllerde sklerotik lezyon varlığı saptanırken, ışık mikroskopisinde sadece bir grup glomerülde sklerotik lezyon saptanmıştır. FSGS’de sklerotik lezyonlar toplam glomerüler hacmin yaklaşık %12.5’luk kısmını oluşturduğundan, renal biyopsi materyallerinin geleneksel tek kesitli yöntemle yapılan incelemeleri mevcut sklerotik glomerül sayısını önemli ölçüde eksik sayıda

göstermektedir [4]. Sklerotik glomerüllerin gerçek sayısını saptamak için üç boyutlu morfolometrik inceleme ile glomerülün tamamının ve yeterli sayıda glomerülün incelenmesi gerekmektedir. Sadece kortikal glomerülleri içeren bir böbrek biyopsi materyali tüm böbrekteki FSGS lezyonlarını tam olarak yansıtmayabilir. Tanı doğruluğunu artırmak için, incelenen materyal 12 ile 15 rutin seri kesitten seçilen ardışık kesitler içermeli ve en az 8 glomerül bulundurmalıdır [4-6].

FSGS; primer, sekonder ve genetik formlar olarak sınıflandırılır. FSGS, çok sayıda yolağın doğrudan veya dolaylı olarak podosit hasarına yol açması ile ortaya çıkmaktadır. Podositopati terimi de bu nedenle kullanılmaktadır. Primer FSGS’de varsayılan dolaşan faktör podositlere toksik etki göstererek podosit disfonksiyonuna yol açmaktadır [7]. Sekonder FSGS ise nefron kitlesinde azalma, ilaçların veya viral etkenlerin direkt toksisitesi gibi nedenler ile ortaya çıkan adaptif bir fenomen olarak tanımlanmaktadır [8]. Renal biyopside FSGS lezyonu varlığının tek başına tanı değeri yoktur, ancak spesifik bir etiyolojiyi saptamaya yönelik araştırma gerekliliğini gösterir. FSGS’nin farklı formlarının birbirinden ayrılması, tedavi ve prognoz açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmada biyopsi ile FSGS tanısı konan olguların; farklı formlarının özellikleri, tedavi yanıtı ve tedavi yanıtını etkileyen faktörler açısından irdelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

FSGS, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) idiyopatik nefrotik sendrom tanılı yetişkin hasta grubunda en sık rastlanan bir histopatolojik lezyon olup (tüm vakaların %39'u), primer glomerülonefritler arasında en sık son dönem böbrek yetmezliği nedenidir [9]. Hayat boyu son dönem böbrek hastalığı (SDBH) riski siyahi hastalarda Asya kökenli ve beyaz hastalara göre 4 kat daha fazla ve erkeklerde kadınlara göre 1,5-2 kat daha fazladır. Başka bir çalışmada FSGS insidansı 1994-2003 yılları arasında 100.000'de 1.4 iken, 2004-2013 yılları arasında 100.000'de 3.2'ye yükselerek, her 5 yılda %41 artış göstermiştir [10].

ABD verilerine kıyasla, diğer ülkelerde nefrotik sendrom nedeni olarak FSGS daha az sıklıkla görülmektedir. Örneğin; nefrotik sendromu olan 15 ila 65 yaş arası 2000 İspanyol hastanın alındığı bir çalışmada en sık histolojik lezyon olarak membranöz nefropati (%24) saptanırken, FSGS % 12 oranla en az görülen GN nedenidir. [11]. Çin'de yapılan retrospektif çalışmalarda da FSGS ileri yaşlarda GN nedenleri arasında son sıralarda yer almıştır [12, 13].

ABD'de FSGS insidansında son iki dekada artış hem primer hem sekonder FSGS'de görülmekle birlikte, vakaların çoğunluğunu sekonder FSGS (ya da tanı almamış genetik nedenli FSGS) vakaları oluşturmaktadır [10]. Obezite ilişkili sekonder FSGS insidansındaki artış son dönemde değişen yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları ile açıklanabilse de, primer FSGS insidans artışının nedeni net olarak ortaya konulamamıştır [14-16].

2.2. ETİYOLOJİ

FSGS heterojen bir hastalıktır. Dolaşan faktörlere ek olarak, çok çeşitli hasarlar fokal ve segmental skleroz gelişimine neden olabilir. Primer FSGS tanımı genellikle dolaşan faktörlerin neden olduğu primer podosit hasarı olan hastalar için kullanılmaktadır. Diğer nedenlere bağlı oluşan segmental skarlar ise tipik olarak sekonder FSGS’de görülmektedir. Fokal segmental lezyonlar; ağır immün kompleks hastalıkları, nekrotizan kresentik pauci immün glomerülonefritler, arteriyonefroskleroz, kronik pyelonefrit veya nefron hasarına yol açan herhangi bir duruma bağlı nefron sayısında azalmaya sekonder oluşabilirler. Bu lezyonlar ayrıca kronik obstrüksiyon veya pyelonefrit gibi ciddi seyreden primer tübülointerstisyel hastalıklara sekonder de oluşabilmektedirler. Spesifik immünflorasan ve elektron mikroskopik incelemeler ile ayrıntılı klinik öykü altta yatan spesifik etiyolojilerin aydınlatılmasında faydalı olmaktadır [17].

2.2.1. Dolaşan Faktörler

Cardiotrophin-like cytokine-1 (CLC-1) ve soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör (suPAR) gibi birçok dolaşan faktör primer FSGS gelişiminde rol oynamaktadır[18]. CLC-1 galaktoz tarafından inhibe edilse de, FSGS rekürrensini önlemede galaktoz infüzyonu başarılı olmamıştır [19].

Ürokinaz plazminojen aktivatör yüzey reseptörü (uPAR); ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, vitronektin ve integrinler gibi moleküllere bağlanabilen bir membran proteinidir. uPAR’ın parçalanması ve glikolizasyonu ile dolaşıma çeşitli suPAR fragmanları katılır. uPAR’ı olmayan farelerde suPAR tedavisi veya overekspresyonu podositlerde artmış $\alpha\beta3$ integrin sinyaline neden olmakta ve bunu

sonucunda podosit ayaksa çıkıntılarında silinme ve proteinüri ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu etkiler uPAR-spesifik antikor tedavisi ile önlenabilir [20].

Bir kohort çalışmasında FSGS tanılı hastaların %70'inde suPAR düzeyleri yüksek iken kontrol grubunun sadece %6'sında yüksek saptanmıştır [20, 21]. suPAR aynı zamanda bir akut faz reaktanı olup, inflamatuvar durumlarda düzeyi artmaktadır [21]. Serum suPAR düzeyleri FSGS sekonder formlarında da artabildiğinden primer ve sekonder FSGS ayırımında spesifik bir molekül olarak görülmemelidir [22]. Tüm renal transplantasyon yapılmış bireylerde primer böbrek hastalığından bağımsız olarak serum Upar düzeyleri artmış olarak saptanmaktadır [23]. Glomerüler hastalığı olan hastaların çalışıldığı birçok çalışmada serum suPAR seviyeleri ile glomerüler filtrasyon hızı arasında ters korelasyon olduğu görülmüştür [24]. Benzer suPAR düzeyleri aynı zamanda MDH (Minimal değişiklik hastalığı) ve FSGS tanılı çocuk yaş grubu hastalarda da gösterilmiştir [25].

2.2.2. Genetik Nedenler ve Epigenetik Risk Faktörleri

Podosit genlerindeki çeşitli mutasyonlar sonucu ailesel FSGS denilen tablolar ortaya çıkmaktadır. Steroide dirençli nefrotik sendrom tanılı çocuk hasta grubunun önemli bir kısmında “nefrin”i kodlayan NPHS1 ve “podosin”i kodlayan NPHS2 gen mutasyonları saptanmıştır. NPHS1 ve/veya NPHS2 mutasyonuna sahip hasta grubunda kortikosteroidlere yanıt oranı azalmıştır [26]. Bazı hasta serilerinde non-familiyal steroide dirençli FSGS tanılı çocuk hastaların %25'inde NPHS2 mutasyonu saptanmıştır [27]. FSGS tanılı aile öyküsü olmayan birkaç yetişkin hastada slit diyafram proteinleri ve hücre iskeleti ile ilişkili CD2-ilişkili protein kodlayan CD2AP gen mutasyonları saptanmıştır [28]. Erişkin yaşta başlayan steroide dirençli

FSGS hastalarında NPHS2 gen mutasyonları ve podosit ilişkili gen mutasyonları çok nadiren saptanmaktadır [29, 30]. Podosit ilişkili gen mutasyonları her zaman aynı fenotip ve morfoloji ile ortaya çıkmamaktadır. ACTN4 mutasyonuna sahip ikizlere yapılan renal biyopsilerde, bir hastada kollapsing varyant izlenmekte iken, diğer hastada NOS varyantı görülmüştür. Gen mutasyonları ile birlikte ortaya çıkacak fenotipik ve morfolojik özelliklere çevresel, genetik ve epigenetik faktörlerin de etki ettiği düşünülmekle birlikte bu konu henüz netleştirilememiştir [31].

Çocuk hasta grubunun tersine yetişkin yaş non-famlyal FSGS tanılı hastalarda hastalık ilişkili gen mutasyonu nadiren saptanmaktadır. INF2 mutasyonları otozomal dominant nefrotik sendrom veya FSGS tanısı olan ailelerde %9 oranında saptanmışken, sporadik FSGS tanılı ailelerde ise %0.7 oranında saptanmıştır. ACTN4 ve TRPC6 mutasyonları sırasıyla %3 ve %2 oranlarında sporadik FSGS'li ailelerde sık görülen mutasyonlardır [32].

2.2.3. İlaçlar

Terapötik amaçla kullanılan ilaçlar ve illegal madde kullanımı FSGS gelişimine neden olabilmektedir. Klasik örneklerden birisi eroin ilişkili FSGS'dir. Ancak, saf eroinden çok saf eroine eklenen katkı maddelerinin asıl hasara neden olduğu düşünülmektedir [29, 33]. Ekzojen interferon tedavisi alan küçük bir hasta grubunda FSGS geliştiği bildirilmiştir [34]. Pamidronat ve diğer bisfosfanatlar da FSGS gelişimine neden olabilmektedirler [35]. Bu ilaçları alan bazı hastalarda nefrotik sendrom ve genellikle kollapsing varyant FSGS lezyonları gelişmekte, ilaç kesilmesi ile düzelme, ilacın tekrar başlanması ile de rekürrens görülebilmektedir.

Kalsinörin inhibitörleri podosit aktin iskeletine doğrudan etki eder [36] ve podositler için koruyucu etkileri vardır. Ancak bazı hastalarda renal allograftta gelişen de novo kollapsing FSGS lezyonları siklosporin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir [37]. Bu lezyonların kalsinörin inhibitörlerinin renal vazoaktif dengeyi bozması ve ağır iskemiye indüklemeleri sonucu oluştuğu düşünülmektedir [38].

Transplante böbrekte oluşan de novo FSGS lezyonları aynı zamanda bir mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörü olan sirolimus ile de ilişkilendirilmektedir. mTOR podosit gelişiminde hayati bir öneme sahip olup aktivasyonunun az veya çok olması halinde podosit lezyonları ve proteinüri görülmektedir [39, 40].

Ekzojen anabolik steroidler de FSGS ile ilişkilendirilmiş, sıklıkla hiler tipte lezyon ile, daha az sıklıkta ise kollapsing varyant şeklinde saptandığı bildirilmiştir. İlaçların kesilmesi ile ilaç ilişkili lezyonlarda iyileşme ve gerileme saptanmaktadır [41].

2.2.4. Enfeksiyonlar

HIV enfeksiyonu mikrokistik tübüler değişiklikler ve aktif tubulointerstisyel inflamasyon ile birlikte kollapsing glomerülopati gelişimine neden olabilmektedir [42]. Gelişen renal hasar, renal parankimal hücrelerin doğrudan enfekte olmasına ve HIV'in yapısal proteinleri olan Nef ve Vpr'ye sekonder ortaya çıkmaktadır [43]. HIV ile enfekte hastalarda Afrikan-Amerikan ırkında FSGS kollapsing varyantı daha sıklıkla gelişmekte iken, Kafkas ırkında klasik tip FSGS, mezengioproliferatif glomerülonefrit ve minimal değişiklik hastalığı daha sık görülmektedir [42, 44].

Parvovirüs B19 da FSGS gelişimi ile ilişkilendirilen enfeksiyöz etkenlerden birisidir. Özellikle kollapsing varyant gelişimine neden olduğu düşünölmekle birlikte FSGS lezyonları ile direkt ilişkisini gösteren kanıtlar tam değildir [45].

Sitomegalovirus, Ebstein Barr virüs ve Simian 40 virusu ile enfekte bazı hastalarda da FSGS lezyonları gösterilmiştir [29].

2.2.5 Hiperfiltrasyona Adaptif Yanıt

Glomeröler hiperfiltrasyonun segmental skleroz ve renal fonksiyonlarda kötöleşmeye hangi mekanizma ile yol açtığı tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, deneysel çalışmalarda renal kütle kaybına sekonder gelişen, intrarenal vazodilatasyonu da kapsayan fonksiyonel adaptif değışikliklerin glomeröler kapiller basınç artışına neden olduğu ve her bir nefrona plazma akışını artırdığı gösterilmiştir [46, 47]. Kompansatuvar olarak gelişen glomeröler hiperfilyasyonda, kalan nefronlar başlangıç aşamasında glomeröler filtrasyon hızını korumak için çalışırlar ve buna paralel olarak mezengiyal ve endotelyal hücrelerin sayısında ve matriks komponentlerinde artışa sekonder glomeröl hacminde artış meydana gelir. Matür podositler proliferere olamadıklarından podosit ayakısı çıkıntıları ile kaplı olan glomeröler bazal membranda açıklıklar oluşmaya başlar [48]. Glomeröler mikrovasköler yapıda ve podositlerde devam eden immünolojik olmayan bu hasarlanma süreci, fibrozis, proteinüri ve renal fonksiyonlarda bozulma ile sonuçlanabilir [48, 49].

Sekonder FSGS gelişiminde anlamlı miktarda renal kitle kaybı sonrası kalan nefronların iş yükünün artmasının önemli mekanizmalardan bir tanesi olduğu ileri

sürülmektedir [46, 47, 50, 51]. Sekonder FSGS nedenleri arasında; geniş cerrahi ablasyon (renal hacmin %60'ından fazlası), vezikoüreteral reflü hastalığı, renal hipoplazi, orak hücreli anemi, morbid obezite, ilaçlar ve bazı genetik mutasyonlar sayılabilir [49, 52, 53]

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Fokal segmental glomerülosklerozun patogeneğinde podositler, endotel hücreleri ve bazal membranın etkileniminin söz konusu olduğu kompleks bir mekanizma söz konusudur. Podositler glomerüllerin yapısal desteğini sağlayan ve proteinürinin önlenmesinde intakt glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan temel yapı taşlarıdır. Fokal segmental glomerülosklerozda podosit hasarı ve podosit kaybı glomerül kapiller yüzeyinde düzleşmeye ve böylece protein kaybına yol açar [2, 7, 54].

Fokal segmental glomerüloskleroz yalnızca glomerülü etkileyen bir hastalık değildir. Vakaların önemli bir kısmında tübülointerstisyel fibrozis eşlik etmektedir [33, 55-61]. Tübülointerstisyel fibrozisin eşlik etmesi ve derecesi hastalığın prognozu için belirleyici bir faktördür [62].

Fokal segmental glomerülosklerozda tübülointerstisyel fibrozisin, glomerülden süzülen ağır plazma proteinlerine ikincil olduğu düşünölmekle beraber, bu konu tam olarak aydınlatılamamıştır. Hücre kültürleri ve hayvan modellerinde yapılan çalışmaların sonucunda idrardaki yüksek miktarda proteinin proinflamatuvar ve profibrotik etkileri olduğu ve bunun kronik tübülointerstisyel hasar ve renal fonksiyon kaybına katkıda bulunabileceğı düşünölmektedir [63]. Yapılan çok sayıda in vitro çalışmada; üriner proteinlerin tübüler epitelyal hücreleri uyarak, monosit

kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi inflamasyon gelişimine katkıda bulunan moleküllerin salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir [64]. Bu durum inflamatuvar hücrelerin interstisyuma gelmesine, interstisyel fibroblastların aktivasyonuna ve proliferasyonuna neden olmaktadır. Bu süreçte en önemli profibrotik faktör ise Transforming growth faktör-beta (TGF-beta)'dır [65]. Retrospektif bir çalışmada TGF-beta'nın tübülointerstiyel ekspresyonunun arttığı, bu bulgunun renal fonksiyon bozukluğu ve tedavi yanıtısızlığı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır [66]. Tübüler epitelyal hücreler ekstraselüler matriks komponentleri salgılayarak fibrozise doğrudan katkıda bulunabilirler ve aynı zamanda epitelyal-mezenkimal transizyona uğrayarak myofibroblastlara dönüşüp interstisyumu istila edebilirler [67].

Yapılan deneysel çalışmalarda böbreğin histopatolojik incelenmesinde hastalarda IL-1 β , TNF- α ve TGF- β 1 gibi sitokinlerin, makrofaj ve T-hücrelerini interstisyel alana çektiği gösterilmiştir. Bu inflamatuvar infiltrat mezangial matriks depolanmasına ve glomerüllerin kollapsına yol açmaktadır. Bu inflamatuvar stimülasyon benzer şekilde tübülointerstisyel hasar ve fibrozisten sorumlu tutulmaktadır. Bu kısır döngü hem glomerüler hem tübülointerstisyel fonksiyonlarda progresif kayba yol açmakta ve sonunda kronik böbrek hastalığı tablosu meydana getirmektedir [62, 68].

2.4. SINIFLAMA

FSGS sınıflandırması çok yönlüdür. Sınıflamada; patofizyolojik, histolojik ve genetik faktörlerin göz önünde bulundurulması gereklidir. Hastalık primer (idiopatik), sekonder ve genetik olarak 3 ana grupta sınıflandırılabilir. Primer veya

idiopatik FSGS sıklıkla nefrotik sendrom ile ortaya çıkar. Sekonder FSGS ise daha çok nefrotik olmayan düzeyde proteinüri ve değişen oranda renal fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkmaktadır.

Tedavide ve hastalık prognozunda belirgin farklılıklar içermesi nedeniyle primer, sekonder ve genetik FSGS ayrımının yapılması çok önemlidir. Sekonder FSGS’de altta yatan nedenin tedavi edilmesi ve genetik FSGS’de konservatif tedavi uygulanırken, primer FSGS tanılı hastalara çoğunlukla immünsüpresif tedavi endikasyonu mevcuttur. Klinik pratikte FSGS sınıflandırması her zaman net şekilde yapılamamakta ve birçok hasta yanlış tanı ve gereksiz immünsüpresif tedavi almaktadır. Renal biyopsinin mikroskopik incelemesi, klinik ve patolojik özelliklerin kombine şekilde değerlendirilmesi ile primer, sekonder ve genetik kökenli FSGS ayrımı daha doğru bir şekilde yapılabilmektedir [6, 69].

2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER VE SEMPTOMLAR

Primer FSGS’li hastalar en sık akut gelişen nefrotik sendrom ve bununla ilişkili olarak periferik ödem, hipoalbüminemi ve >3.5 gr/gün proteinüri ile tanı almaktadırlar [70, 71]. Primer FSGS tanılı hastaların klinik özelliklerini araştıran çalışmalara bakıldığında, hastalarda %70 ila %100 arasında değişen oranlarda nefrotik sendrom tablosu olduğu görülmektedir [72-74]. Hematüri %50 ye varan oranlarda sık görülen bulgulardan olup, hipertansiyon yaklaşık %50-60 oranında görülmektedir [75]. Tanı anında hastaların %25-%50’sinde serum kreatinin değeri yüksek saptanmaktadır [72-74].

Sekonder FSGS’de daha uzun sürede daha yavaş şekilde gelişen ılımlı proteinüri ve renal yetmezlik bulguları vardır. Sekonder FSGS’li hastalarda

proteinüri genellikle nefrotik düzeyde olmayıp, serum albümin düzeyleri genellikle normal saptanmakta ve sıklıkla periferik ödem görülmemektedir [52, 76]. İlaç ilişkili FSGS(pamidronat gibi) ve viral FSGS (HIV ilişkili kollapsing glomerülopati gibi) nefrotik sendrom kliniği ile prezente olmaları nedeniyle sekonder FSGS için istisnai durumlar arasında kabul edilmektedir [77, 78].

Primer ve sekonder FSGS'nin farklı klinik özelliklerini ve farklarını araştıran çalışmalara bakıldığında, yapılan en geniş çalışmalardan birinde; obezite ilişkili sekonder FSGS'de proteinüri derecesinin daha düşük olması (4,1 gr/gün proteinüriye karşılık, primer FSGS'de 6,7 gr/gün ortalama proteinüri), nefrotik sendrom prevalansının daha düşük olması(% 6'ya karşılık %54), daha yüksek serum albümin seviyelerinin görülmesi (3,9 gr'a karşılık 2.9 gr), daha düşük serum kolesterol düzeyleri ile seyretmesi ve daha düşük oranlarda periferik ödem görülmesi (%35'e karşılık %68) gibi anlamlı ayırıcı bulgular saptanmıştır [79].

Familiyal veya genetik kökenli FSGS ile primer (idiopatik) FSGS'nin ayrımını yapmak çok zor olabilir, hatta genomik analiz yapmadan iki durumu birbirinden ayırmak imkansız olabilir [80, 81]. FSGS'nin genetik formlarında hastalarda mevcut genetik defekte bağlı olarak geniş yelpazede klinik bulgular saptanabilir. Çocukluk çağı başlangıçlı genetik FSGS'de hastaların çoğunda genetik mutasyonlar otozomal resesif kalıtıldığından tam penetrans olmakta ve hastaların çoğunluğu ciddi nefrotik sendrom ile tanı almakta veya ciddi nefrotik sendrom tablosuna progresyon göstermektedirler. Erişkin yaş başlangıçlı genetik FSGS'de ise hastalık genellikle otozomal dominant kalıtılmakta ve değişen derecelerde penetrans görülmektedir. Hastalarda saptanan protenüri miktarı <5 gr/gün olmakta ve kronik böbrek hastalığına progresyon daha yavaş gelişmektedir [82]. Aile öyküsü olması, kan bağı bulunması, dökümanite edilmiş FSGS lezyonunun olması, hastalığın infant

veya erken çocukluk döneminde başlamış olması gibi bulgular genetik nedenli FSGS'yi akla getirir de tanısal değildirler. Bu hastalarda tanıda en önemli nokta detaylı aile öyküsü alınmasıdır [26].

Glukortikoid direnci özellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkan monogenik FSGS'nin önemli bir özelliğidir, ancak primer FSGS'de de aynı durum görülebilir. Familial ve sporadik steroid dirençli nefrotik sendromlu hastalarla yapılan geniş bir kohort çalışmasında, 25 yaşından önce ortaya çıkan steroid dirençli nefrotik sendromlu hastaların %29.5'inde FSGS monogenik formlarından biri saptanmıştır [26, 83]. Genetik FSGS tanılı yetişkin hastalarda glukokortikoid direncinin prediktif değeri belirsizdir ve FSGS ilişkili mutasyon olan yetişkin hastaların küçük bir kısmında nadiren tam remisyon görülse de steroide kısmi yanıt alınabilmektedir [84].

2.6. PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Renal biyopsilerdeki histolojik özellikler bazı durumlarda birbirinden ayrımı zor olan benzerlikler göstermekle birlikte, primer ve sekonder FSGS'de farklılıklar bulunmaktadır. Renal biyopsilerin elektron mikroskopik incelemesi podosit ayaksa çıkıntılarındaki silinme oranları ile primer ve sekonder FSGS ayrımında faydalı olmaktadır. Primer FSGS diffüz podosit silinmesi ile ilişkilidir. Sekonder FSGS de ise podositlerde segmental bir silinme söz konusudur [10, 33].

Renal biyopside saptanan morfolojik özellikler genetik ve genetik olmayan FSGS formlarının ayrımında yeterli olmamakla birlikte *NPHS1* ve aktinin alfa 4 gen mutasyonu ilişkili hastalık, Fabry hastalığı, Alport sendromu ve lesitin kolesterol açıl

transferaz eksikliği tanıları istisnai durumlar olup biyopsi morfolojisinde hastalık spesifik ayırıcı özellikler saptanabilmektedir [85, 86].

2.6.1. HISTOLOJİK ALT TİPLER

FSGS histolojik varyantlarının sınıflandırılmasında elektron mikroskopi bulgularını temel alan Columbia sınıflaması kullanılmaktadır. Columbia sınıflandırmasına göre beş morfolojik varyant tanımlanmıştır [29]. Tanımlanan histolojik varyantlar; klasik FSGS de denilen NOS (*not otherwise specified*), kollapsing varyant, tip varyant, perihiler varyant ve sellüler varyanttır [6]. Tüm histolojik tiplerde prognoz primer olarak immunsupresif tedaviye verilen yanıtla ilişkilidir. Hastalar immunsupresif tedaviye iyi yanıt verir ve remisyona girerse uzun dönem renal prognozları çok iyi seyretmekte, eğer immunsupresif tedaviye yanıt yok ise FSGS varyantından bağımsız olarak hastalık kötü prognoz göstermektedir [87, 88].

2.6.1.1. NOS Varyantı

NOS varyantı tanısı koyabilmek için diğer 4 histolojik varyantın dışlanması gerekmektedir. Işık mikroskopisinde NOS; bazı glomerüllerde segmental olarak saptanan mezengial kollaps ve skleroz ile karakterizedir [33]. Sklerotik değişiklikler ilk olarak jukstamedüller glomerüllerde meydana gelmektedir ve sadece korteks dokusu içeren yüzeysel yapılan renal biyopsilerde gözden kaçabilmektedirler. Orta derecede mezengiyal hipersellülarite ve hyalin depozitler nedeniyle meydana gelen kapiller lümenlerde parsiyel oklüzyon sıklıkla görülmektedir [33, 49]. İmmunflorasan mikroskopisinde çoğunlukla immün depozit görülmesine de,

immunglobulin M, kompleman C3 ve C1 sklerotik lezyonlara non-spesifik olarak bağlanabilirler. Yapılan bir çalışmada C3 depolanmasının varlığının prognoza etkisi olduğu, tedavi direncini arttırdığı gösterilmiştir. [89].

2.6.1.2. Kollapsing Varyant

Kollapsing varyant, en az bir glomerülde segmental veya global kollaps ve visseral epitel hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi varlığı ile tanımlanmaktadır. Bu bölgelerde glomerüler kapiller lümende oklüzyon ve glomerüler bazal membranda kollaps mevcuttur [90, 91]. Kollapsing lezyonu segmentalden çok global olarak görülmektedir. Kollapsing varyantta; disregüle podositler, aktive olmuş parietal hücreler (Claudin ve CD 44 eksprese eden) ve progenitör hücreler (stem cell belirteci olan CD133 ve CD24 eksprese eden) bowman kapsülü sınırındaki glomerüler epitelyal hücre hiperplazisine katkıda bulunmaktadır [92-96]. Kollapsing FSGS’de, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis interstisyel ödem ve inflamasyonu içeren belirgin tübülointerstisyel hastalık mevcuttur. Gevşek yapıda proteinöz artıklar içeren mikrokistik yapılar şeklinde dilate tübüllerin varlığı kollapsing varyant için ayırıcı bir özelliktir. Elektron mikroskopisinde tipik olarak hem kollapsa uğramış, hem de uğramamış glomerüllerde podosit ayaksı çıkıntılarında ağır derecede silinme görülmektedir. Kollapsing glomerülopati primer FSGS’nin bir alt formu olarak ortaya çıkabilmektedir [90, 91]. HIV enfeksiyonu, Parvovirus B19 enfeksiyonu, interferon tedavisi veya pamidronat toksisitesine bağlı olarak ortaya çıkan sekonder FSGS’de de kollapsing varyant sıklıkla saptanmaktadır [29].

2.6.1.3. Tip Varyant

Tip varyantı, glomerülün uç kısmında (tip bölgesi) veya proksimal tübülün başlangıç noktasının %25 dış kısmında en az bir segmental lezyon bulunması ile tanımlanmaktadır [97]. Segmental lezyonlar sellüler veya sklerozan olabilir. Perihiler skleroz veya kollapsing skleroz varlığında tip varyantı dışlanabilir. FSGS tip lezyonlarının incelendiği bir çalışmada biyopsi örneklerinin %26'sında tek başına tip lezyonu saptanırken, %74'ünde tip lezyonuna ek olarak diğer periferel FSGS lezyonlarının da eşlik ettiği görülmüştür [97]. Podosit ayaksı çıkıntılarındaki silinme genellikle ağır düzeyde izlenmektedir. Vakaların çoğunun primer olması ve MDH'na benzer şekilde ani gelişen nefrotik sendrom tablosu ortaya çıkmasından dolayı bu iki hastalığın benzer permeabilite faktörlerini paylaşıyor olabileceği düşünülmektedir. Tübüler uçtaki yüksek kopma stresi ve tepe bölgesindeki prolaps, lezyonun morfogenezinde rol oynamaktadır [98].

2.6.1.4. Perihiler Varyant

Perihiler varyant; segmental lezyona sahip glomerüllerin %50'sinden fazlasında perihiler hiyalinoz ve skleroz saptanması olarak tanımlanmaktadır. Perihiler varyant tanısı için sellüler, tip ve kollapsing varyant tanılarının dışlanması gerekmektedir. Perihiler varyant genellikle primer FSGS'de görülmesine rağmen, özellikle glomerüler hipertrofi ve podosit ayaksı çıkıntılarında orta düzeyde silinmenin görüldüğü adaptif yapısal ve fonksiyonel değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan sekonder FSGS formlarında da sıklıkla görülebilmektedir. Afferent arterioldeki refleks dilatasyon ve glomerüler kapiller yatağın proksimal ucundaki

artmış filtrasyon basıncı vasküler uçtaki lezyonların gelişimini kolaylaştırmaktadır [29, 98].

2.6.1.5. Sellüler Varyant

Sellüler varyant; fokal proliferatif glomerülo nefritleri taklit eden fokal ve segmental endokapiller hiperselülarite ile karakterizedir. Glomerüler kapillerler; köpük hücreleri, infiltran lökositler, debris materyali ve hyalini de kapsayan endokapiller hiperselülarite nedeni ile segmental olarak oklude olmaktadır. Visseral epitelyal hücrelerde hiperplazi sıklıkla izlenmekte, bu hücrelerde yer yer şişme reaksiyonu ve psödokresent formasyonu görülmektedir. Podosit ayakları çıkıntılarındaki silinme genellikle ciddi düzeydedir. Sellüler varyant tanısı için tip lezyonu ve kollapsing varyant alt tipinin ekarte edilmesi gerekmektedir. Sellüler varyant genellikle primer FSGS'de saptanmaktadır ve segmental lezyonların erken gelişim dönemini yansıttığı düşünülmektedir [99].

2.6.1.6. FSGS'nin diğer tipleri

FSGS spektrumuna dahil edilen iki histolojik alt tip; diffüz mezengial hiperplazinin izlendiği FSGS ve C1q nefropatisidir [29, 100, 101]. Diffüz mezengial hiperplazinin izlendiği FSGS'de, FSGS lezyonlarına arka planda eşlik eden jeneralize bir hiperselülarite mevcuttur. İmmunofloresan mikroskopide, IgM ile diffüz mezengiyal pozitiflik görülür, eşlik eden C3 ile de beneklenme şeklinde pozitiflik izlenebilmektedir. Elektron mikroskopisinde, glomerüler elektron dens depozitler olmaksızın podosit ayakları çıkıntılarında geniş silinme alanları izlenmektedir. Bu varyant hemen her zaman erken çocukluk döneminde saptanmaktadır.

C1q nefropatisi ise; immünflorasan mikroskopisinde C1q ile beneklenme şeklinde pozitiflik saptanan, elektron mikroskopisinde mezengial elektron dens depozitler izlenen ve ışık mikroskopisinde değişen derecelerde mezengial hiperselülarite ile MCD ve FSGS ile benzerlik gösteren idiopatik bir glomerülopati olarak tanımlanmaktadır. C1q nefropatisinde tipik olarak elektron dens depozitler bariz şekilde glomerüler bazal membranın hemen alt kısmına projekte olan paramezengial bölgede lokalize olmaktadır. Değişken derecede podosit ayakları çıkıntı silinmesi görülmektedir. C1q nefropatisine dair yapılan geniş seriler vakaların çoğunun primer FSGS veya MCD'nin alt grupları olduğunu, diğer vakaların ise idiopatik immün kompleks ilişkili bir glomerulonefrit olduğunu desteklemektedir [100].

2.6.2. SEKONDER FSGS AYIRT EDİCİ PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Sekonder FSGS'nin bazı formları patolojik özellikleri ile primer FSGS'ye ciddi benzerlik gösterse de, önemli ayırıcı patolojik farklılıklar mevcuttur. HIV ilişkili nefropati ışık mikroskopik özellikleri (özellikle tübüler mikrokistlerin varlığı) kollapsing FSGS ile benzer olsa da, HIV ilişkili nefropati elektron mikroskopisinde glomerüler endotelyal hücrelerde bol miktarda tübüloretiküler inklüzyonların bulunması majör bir farklılıktır. "*İnterferon ayak izleri*" olarak tanımlanan bu oluşumlar, dilate olmuş endoplazmik retikulum sisternalarında bulunan birleşme eğiliminde olan tübüler yapılardan oluşmaktadır. Tübüloretiküler inklüzyonlar aktif retroviral tedavi alan hastalarda daha az sıklıkla görülmektedir [102].

Sekonder FSGS'nin adaptif formlarında renal biyopside tipik olarak glomerülomegali, segmental skleroz ve hiyalinoz içeren perihiler lezyonlar görülmektedir. Sekonder FSGS renal kitle kaybının bir sonucu olarak (reflü

nefropatisi ve hipertansif arterionefroskleroz gibi) ortaya çıkan geniş alanlarda global glomerüloskleroz, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve arteriosklerozun arka planını oluşturduğu değişikliklerle karakterizedir. Orak hücreli anemi ilişkili sekonder FSGS’de gelişen glomerüler hipertrofi ve skleroz, oraklaşmış eritrositlerin ve çift kontur oluşturan glomerüler bazal membranın neden olduğu kapiller konjesyon ile ilişkilidir. FSGS’nin adaptif formlarında podosit ayaksı çıkıntılarındaki silinme orta derecede olmakta, toplam glomerüler kapiller alanın %50’sinden daha az bir alan etkilenmekte ve benzer olarak podosit ayaksı çıkıntılarının genişliği daha kısa saptanmaktadır. Yapılan bir çalışmada podosit ayaksı uzantı genişliği üst sınır değeri 1500 nm olarak kabul edilmiş, adaptif FSGS ile primer FSGS’nin ayrımında yüksek sensitivite ve spesifite ile kullanılabileceği gösterilmiştir [2].

2.7. FSGS-AYIRICI TANI

FSGS tanılı hastalar biyopsi öncesi serolojik testleri negatif olan, glomerüler hastalığı ve nefrotik sendrom tablosu bulunan her hasta ile tanısal anlamda karıştırılabilir. Rutin klinik pratikte permeabilite faktör testleri bulunmamaktadır. Çocuk yaş grubunda özellikle nefrotik sendrom kliniği ile prezente olan hastaların minimal değişiklik hastalığı (MDH) ve diğer kortikosteroid dirençli nefrotik sendrom etiyolojileri ile ayırıcı tanıların iyi yapılması gerekmektedir. Subnefrotik düzeyde proteinürisi olan yetişkin yaş grubu hastalarda pozitif serolojisi olmayan tüm glomerüler patolojiler ayırıcı tanıya girmektedir. Nefrotik sendrom tablosu olan yetişkin yaş grubu hastalarda membranöz nefropati ve MDH neredeyse çok benzer bir klinik ile ortaya çıkmakta ve sadece renal biyopsi ile ayrımı yapılabilmektedir. Diğer glomerülopatilere bağlı meydana gelen fokal glomerüler lezyonlar patolojik olarak dışlanmalıdır (kronik glomerülofritte görülen segmental skar gibi).

FSGS'nin erken döneminde, FSGS spesifik glomerüler lezyonların derin jukstamedüller glomerüllerde görülmeye başlaması nedeniyle, bu dönemde yapılan nispeten yüzeysel renal biyopsilerde bu glomerüller örneklenemeyebilir. En az 20 glomerülün olduğu renal biyopsi örneklerinin ışık mikroskopunda incelenmesi tanısal segmental lezyonların saptanma olasılığını artırır.

FSGS tanısı konulduktan sonra primer ve sekonder FSGS ayrımı açısından dikkatli klinikopatolojik değerlendirme yapılmalıdır. Genel olarak FSGS adaptif formları primer FSGS'ye oranla daha az proteinüri, daha az sıklıkla hipoalbuminemi ve biyopside podosit ayaksı çıkıntılarında daha az silinme olması ile primer FSGS'den ayrılabilir. 25 yaşından önce tanı alan ve ailesinde FSGS öyküsü olan hastalarda podosin, nephrin ve diğer podosit ilişkili genlerin genetik analizi faydalı olabilir [103].

2.8. TEDAVİ

Primer FSGS'nin özgün tedavisi hala tartışılan bir konudur. Bu durum primer ve sekonder FSGS formlarının ayrımındaki bazı netleştirilemeyen noktalarının bulunması ve henüz tanımlanamamış genetik FSGS varyantlarının varlığı ile ilişkilidir. Hastalığın birçok formunun bulunması, alt tiplerin seyirlerinin farklı olması ve prognostik faktörlerin yakın zamanda tanımlanabilmiş olmasının da tedavide uzlaşma sağlanamamasında etkileri bulunmaktadır.

FSGS yetişkin yaş grubunda sık görülmekte ve birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda rölatif olarak kısa süreli glukokortikoid ile tedavi edilen veya diğer immünsüpresif ajanlarla tedavi edilen hastaların sadece %10 ila %30'unda proteinüri remisyonu sağlanabildiği ve relaps oranlarının yüksek olduğu görülmüştür [104]. FSGS bu nedenle birçok nefrolog

tarafından dirençli bir hastalık olarak kabul edilmekte ve immünsüpresif tedavi ile hastalığın tamamen kontrol edilemeyeceği düşünülmektedir. Toronto’da yapılan bir çalışmada FSGS tanılı çocuk hastaların neredeyse tamamına immünsüpresif tedavi verilmiş ve remisyon oranı %44 olarak saptanmıştır [105].

2.8.1 Glukokortikoid Tedavisi

Primer FSGS’de glukokortikoid tedavinin uzun süreli kullanımı (>6 ay) ile iyi yanıt alındığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yetişkin hasta grubunda başlangıç tedavisi olarak prednison veya prednizolon 1 mg/kg/gün (maksimum 80 mg) veya 1,5-2 mg/kg (maksimum 120 mg) gūnaşırı 4-8 hafta verilmesi ve kademeli doz azaltılması önerilmektedir [70, 104]. Başlangıç tedavisine yanıt oranları %40 ila %80 arasında değişmektedir. Biyopsi ile tanı alan FSGS tanılı çocuk yaş grubunda kısa süreli kortikosteroid tedavi ile %20-25 oranında tam remisyon sağlanabilmekte ancak hastaların %50’sine varan oranlarda daha potent tedavi gereksinimi doğmaktadır. Yetişkin hasta grubunda geniş randomize kontrollü çalışmalar yeterli olmamakla birlikte, ne kadar uzun süre kortikosteroid tedavi verilirse remisyon oranlarının da buna paralel olarak yükseldiği gör÷lmektedir [70, 106, 107]. Kortikosteroid tedavi ile tam remisyona ulaşma medyan süresi 3-4 ay olarak saptanmış olup, hastaların büyük kısmı 6 aylık tedaviye yanıt vermektedir. KDIGO kılavuzu nefrotik sendrom gelişmiş olan primer FSGS tanılı hastalara en az 4 hafta ve en fazla 16 hafta olacak şekilde yüksek doz kortikosteroid verilmesini, tam remisyon sağlandıktan sonra yavaş ve kademeli doz azaltımı yapılarak tedavinin 6 aya tamamlanmasını önermektedir [108].

2.8.2. Diğer İmmüsupresif İlaçlar

Kortikosteroid dirençli FSGS tedavisinde kortikosteroid tedavisine kombine olarak klorambusil ve siklofosfamid uzun yıllar boyunca tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır [109]. Bir çalışmada çocuklarda intravenöz *pulse* steroid tedavisi ve uzun süreli kortikosteroid ile sitotoksik ajan kombine kullanımının nefrotik sendromda %60 tam remisyon ve %16 kısmi remisyon sağladığı ve renal yetmezliğe progresyon oranını düşürdüğü gösterilmiştir [110]. Buna rağmen son KDIGO kılavuzunda steroid dirençli nefrotik sendrom tanılı çocuk yaş grubu hastalara siklofosfamid verilmemesi, onun yerine kalsinörin inhibitörleri (CNIs) veya mikofenolat mofetil gibi alternatifler önerilmektedir [108].

Kortikosteroid dirençli FSGS tedavisinde düşük doz siklosporin kullanımı ile yapılan çalışmalarda (3-6 mg/kg/gün) 2 - 6 ay arasında verilen hastalarda tam ve kısmi remisyon oranları %60-70'lerde iken, plasebo verilen hastalarda remisyon oranı %17-33 arasında saptanmıştır. Kuzey Amerika'da steroid dirençli FSGS tanılı yetişkin hasta grubu ile yapılan randomize çalışmada 6 ay boyunca siklosporin ile kombine düşük doz kortikosteroid alan grup ile 6 ay boyunca tek başına düşük doz kortikosteroid alan grup karşılaştırıldığında, siklosporin alan grupta daha yüksek remisyon oranları olduğu görülmüştür [111, 112]. Siklosporin tedavisinin kesilmesi sonrası relapslar görülebilse de, hastaların uzun dönem takibinde siklosporin alan grupta remisyonda izlenen hasta sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Klinisyenlerin çoğu siklosporine yanıt veren hastalarda tedaviyi yavaş ve kademeli azaltarak 1 yıla kadar uzatabilmektedirler [104].

Takrolimus ile ilgili çalışmalar yetersiz olmakla ve randomize kontrollü çalışması bulunmamakla birlikte sonuçlar benzerdir. Siklosporin dirençli veya

siklosporin intoleransı olan hastalarda takrolimus tedavisi etkin olabilmektedir [113, 114].

Mikofenolat mofetil (MMF) ağır seyreden kontrolsüz hastalık seyri olan FSGS hastalarında kullanılmaktadır [115, 116]. Ancak, çok merkezli prospektif randomize kontrollü bir çalışmada kortikosteroid dirençli FSGS olgularında oral MMF tedavisinin steroid +csa tedavisine üstün omadığı gösterilmiştir [117]. KDIGO kılavuzu kortikosteroid dirençli ve CNIs tedavisini tolere edemeyen hastalara MMF ve deksametazon tedavisini önermektedir [108].

Sirolimus kullanımı, renal transplant hastalarında proteinüriyi ve FSGS lezyonlarını artırdığından tartışmalı bir konudur. Kortikosteroid dirençli FSGS tanılı 21 hastanın alındığı bir çalışmada sirolimus ile hastaların %19’unda tam remisyon, %33’ünde kısmi remisyon sağlanmıştır [118]. Ancak, sirolimus toksisitesi tartışmalı olduğundan FSGS tedavisinde rutin önerilmemektedir.

Renal allograftı olan rekürren FSGS tanılı hastalarda plazma değişimi başarılı bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Native böbreklerdeki FSGS için plazma değişimi tedavi uygunluğu ve etkinliği henüz ispatlanmamıştır [119]. Yapılan bir çalışmada düşük dansiteli lipoprotein aferezi ve prednizon tedavisi uygulanan kortikosteroid ve siklosporin dirençli primer FSGS tanılı 11 çocuk hastadan 7’sinde remisyon sağlanmıştır [120].

Rituksimab az sayıda hasta ile yapılan birkaç çalışmada kullanılmıştır [121]. Rituksimab tedavisinin steroid bağımlı hastalarda steroid dirençli hastalara göre daha başarılı olduğu saptanmıştır [122].

Kortikotropin (ACTH) multiple immunsupresif ajana dirençli küçük bir grup FSGS tanılı hastada faydalı olabilse de etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili geniş randomize kontrollü çalışması bulunmamaktadır [123].

2.8.3. Diğer Tedavi Yaklaşımları

Subnefrotik düzeyde proteinürisi olan ve renal biyopside minimal hasar gözlenen FSGS tanılı hastalarda kortikosteroid ve diğer immünsüpresif ajanların kullanım endikasyonu netleşmiş bir konu değildir. Nefrologların büyük kısmı subnefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda tedavide kortikosteroidleri kullanmamakta ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini ve anjiyotensin reseptör blokörlerini, diğer glomerüler hastalıklara benzer şekilde statin tedavisi ile birlikte tedavide kullanmaktadırlar. Optimal kan basıncı kontrolünün hastalık progresyonunu önlemede ve yavaşlatmada kritik öneme sahip olduğu da unutulmamalıdır.

FSGS tanılı hastalarda renal fibrozisi azaltmaya yönelik ajanların kullanımı konusu araştırmaların aktif olarak devam ettiği diğer bir alandır. Oral TGF-beta inhibitörü olan pirfenidone FSGS tanılı ve GFR'si düşme eğiliminde olan 21 hastanın bulunduğu bir çalışmada kullanılmış ve hastalarda proteinüri miktarını veya kan basıncını değiştirmeksizin renal fonksiyon kaybını yavaşlattığı gösterilmiştir [124]. Monoklonal anti-TGF-beta antikoru olan fresolimumab ile yapılan bir faz 2 çalışması halen devam etmektedir [125].

2.9. PROGNOZ

FSGS'nin doğal seyri değişkenlik göstermektedir [70]. Tedavi almayan veya tedavi yanıtı olmayan FSGS tanılı hastaların büyük çoğunluğunda proteinüride progresif artış ve renal yetmezliğe progresyon görülmektedir. Hastaların sadece %5-%15'inde proteinüride spontan remisyon görülmektedir [126]. Tedavi yanıtı olmayan çocuk ve yetişkin hastalar benzer seyir göstermekte, çoğu hastada 5 ila 20 yıl içinde

son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. Tanı anında azalmış glomerüler filtrasyon hızı, ciddi proteinüri ve interstisyel fibrozis varlığında hastalığın daha progresif seyredeceği öngürülebilir [127]. Glomeruloskleroz derecesi prognostik faktör olarak daha az değerlidir [33, 70]. Nefrotik sendrom ve proteinüride remisyon sağlanan hastaların, remisyon sağlanmayanlara göre renal sağ kalımı çok daha iyi olmaktadır [104, 105]. Nefrotik sendrom tablosunda kısmi remisyon sağlanan hastalarda uzun dönemde renal yetmezlik gelişme oranları daha düşük saptanmaktadır [128].

FSGS tip varyantının en iyi seyirli, kollapsing varyantının ise en kötü seyirli primer FSGS histolojik tipleri olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur. NOS varyantı seyrinin ise tip varyantından daha kötü ancak collapsing varyantından daha iyi olduğu söylenebilir [73, 99, 129]. Bu farklılıklar kortikosteroid dirençli FSGS tanılı çocuk ve genç erişkin hastaların alındığı bir kohort çalışmasında doğrulanmıştır [130]. Karşılaştırmalı serilerde tam ve kısmi remisyon oranları tip varyantında %76 (en yüksek), sellüler varyantta %44, NOS varyantında %39 ve kollapsing varyantta %13 (en düşük) olarak bildirilmiştir. Primer FSGS alt gruplarında remisyon oranları ile son dönem böbrek yetmezliğine progresyon oranları birbiriyle ters korelasyon göstermektedir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişme oranları, kollapsing varyantta (en yüksek) %65, NOS varyantında %35, sellüler varyantta %28 ve tip lezyonunda (en düşük) %6 olarak gösterilmiştir [99].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTALAR

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında böbrek biyopsileri ile fokal segmental glomerüloskleroz tanısı almış hastaları kapsayan tek merkezli retrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tıbbi kayıtları ve klinik takipleri hastane elektronik sisteminde retrospektif olarak taranmış ve SPSS (Statistical for The Social Sciences) programında oluşturulan veri tabanına kaydedilmiştir. Hastane elektronik sistemi ve hasta dosyalarından verilerine eksiksiz ulaşılabilen hastalar takip, tedavi ve prognoz açısından değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmamızda böbrek biyopsisi ile FSGS tanısı alan 185 hasta değerlendirildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet ve böbrek biyopsilerindeki belirlenen histopatolojik bulguları kaydedildi. 185 hastanın hastane elektronik sistemindeki klinik takipleri ve verileri incelenerek belirlenen çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 57 hastanın klinik takipleri, laboratuvar verileri ve histopatolojik bulguları analiz edildi.

Tanı sonrası klinik takiplerine hastanemizde devam eden ve klinik verilerine ulaşılabilen hastaların demografik özellikleri olarak yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı; klinik veriler olarak ilk başvuru nedeni, tanı sırasında ölçülen kan basıncı değerleri, eşlik eden hipertansiyon, diyabetes mellitus varlığı, malignite varlığı, FSGS patolojik bulgularını oluşturabilecek ikincil nedenler, tedavi süreleri, takip süreleri ve tedaviye yanıtları kaydedildi. Hastaların böbrek biyopsi raporları incelenerek; Columbia sınıflandırmasına göre FSGS histolojik tipleri, biyopsi materyalindeki glomerül sayıları, sklerotik glomerül oranı, interstisyel

fibrozis varlığı ve şiddeti, varsa immünflorasan boyanma özellikleri histopatolojik bulgular olarak kaydedildi (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik, Klinik ve Histopatolojik Veriler

Demografik veriler Yaş Cinsiyet Vücut kitle indeksi Sigara kullanımı
Klinik veriler İlk başvuru semptomu Tanı anında ölçülen kan basıncı değerleri Hipertansiyon varlığı Diyabetes mellitus varlığı Malignite varlığı Tedavi ve Takip süreleri Tedavi yanıtı (Tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtsız, son dönem böbrek yetmezliği)
Histopatolojik veriler FSGS histolojik tipi (NOS, Sellüler, Perihiler, Kollapsing, Tip lezyonu) Glomerül sayısı Sklerotik glomerül oranı Tübülointerstisyel fibrozis varlığı ve şiddeti İmmünflorasan mikroskobi bulguları

Bu hastalarda Laboratuvar bulguları olarak tanı anında kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, total protein, albümin, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, C reaktif protein (CRP), hemoglobin, HbsAg, Anti-HCV, Anti-HIV, antinükleer antikor (ANA), AntidsDNA, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), serum kompleman 3 (C3), serum kompleman 4 (C4), immünglobulin A (IgA) düzeyleri, hematüri varlığı ve 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı kaydedildi. (Tablo 2).

Tablo 2. Araştırmada değerlendirilen laboratuvar verileri

Laboratuvar verileri
Serum üre azotu (BUN)
Serum kreatinin
Ürik asit
Sodyum
Potasyum
Total protein
Albümin
Total kolesterol
HDL Kolesterol
LDL Kolesterol
Trigliserid
Hemoglobin
C reaktif protein (CRP)
Hbsag
Anti-HCV
Anti-HIV
Anti nükleer antikor (ANA), AntidsDNA
Anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)
Serum kompleman 3 (C3), Serum kompleman 4 (C4)
İmmünglobülin A (IgA)
Hematüri varlığı
24 saatlik idrarda proteinüri miktarı

Hastane elektronik sistemi ve hasta dosyaları ile verilerine eksiksiz ulaşılabilen FSGS tanılı 57 hasta primer ve sekonder FSGS olarak gruplandı. Primer ve sekonder FSGS ayrımı; böbrek biyopsilerindeki histopatolojik özellikler, hastaların takiplerinde saptanan ve klinik öykülerinde belirtilen eşlik eden ikincil durumlar (Obezite, ilaç maruziyeti, genetik nedenler, piyelonefrit, vezikoüreteral reflü, tek taraflı renal agenezi, diğer), tanı sırasındaki serum albümin ve lipid

profilleri ile klinik özellikleri birlikte değerlendirilerek yapıldı. Obezite değerlendirmesi için vücut kitle indeksleri(VKİ) hesaplandı. Vücut kitle indeksi; $[\text{vücut ağırlığı(kg)}]/[\text{boy(m)}]^2$ formülü ile kg/m^2 olarak hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün VKİ sınıflaması esas alınarak $\text{VKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar obez kabul edildi.

Hastaların tedavileri öncelikle immünsüpresif alan ve sadece konservatif tedavi alan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Konservatif tedavi; antiproteinürik tedavi (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörü), etkin kan basıncı kontrolü ve hiperlipidemi tedavisi ile özellikle vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda kilo verme ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerinden oluşmaktaydı.

İmmünsüpresif tedavi alan hastaların aldıkları tedaviler; kortikosteroid monoterapisi, kortikosteroid + siklosporin(CSA), CSA monoterapisi, kortikosteroid + mikofenolat mofetil (MMF), kortikosteroid + azotioprin, kortikosteroid + takrolimus, MMF monoterapisi, kortikosteroid + CSA + MMF, kortikosteroid + CSA + Rituksimab olarak gruplandı (Tablo 3)

Tablo 3.İmmünsüpresif tedavi verilen hastaların tedavi rejimleri

Kortikosteroid monoterapisi
Kortikosteroid + siklosporin(CSA)
CSA monoterapisi
Kortikosteroid + mikofenolat mofetil (MMF)
Kortikosteroid + azotioprin
Kortikosteroid + takrolimus
MMF monoterapisi
Kortikosteroid + CSA + MMF
Kortikosteroid + CSA + Rituksimab

Verilerin değerlendirilmesinde hastaların tedaviye başlama zamanı izlem başlangıcı olarak kabul edildi. Sonrasında 6. ay takipleri kaydedildi. Hastaların hastane elektronik sistemindeki son kontrol tarihi ise izlem sonu olarak kabul edildi ve son kontrol tarihleri kaydedildi.

Yanıt değerlendirilmesi için tedavi başlanması sonrası altıncı aydaki 24 saat idrar proteinüri miktarlarına, serum kreatinin ve albümin değerlerine bakıldı. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzu ve literatürdeki mevcut çalışmalar esas alınarak, tedavi başlanması sonrası 6. ayda 24 saat idrarda proteinürisi <300 mg/gün olan ve serum kreatinin düzeyi stabil olan hastalar tam yanıt; 6. ay 24 saat idrar proteini, tanı anındaki proteinüriye göre %50'den daha fazla gerileme olan ve serum kreatinin düzeyleri stabil olan hastalar kısmi yanıt ve proteinürisinde tanı anına göre %50'den daha az gerileme olan, proteinürisi sebat eden veya artış gösteren olan hastalar yanıtızsız olarak değerlendirildi [108]. Çalışmanın birincil sonlanım noktası altıncı aydaki tedavi yanıtı, ikincil sonlanım noktası son dönem böbrek hastalığına (SDBH) gidiş olarak tasarlandı. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <15 ml/dk olup hemodiyalize başlanan hastalar SDBH olarak kaydedildi. GFR; CKD-EPI formülü kullanılarak $GFR=141 \times \min(Scr/\kappa,1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa,1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{yaş}} \times 1,018$ (κ kadınlar için 0.7, erkekler için 0.9, α kadınlar için -0,329, erkekler için -0.411)" hesaplandı [131]. Hastalar altıncı aydaki tedavi yanıtına göre "yanıtızsız olanlar" ve "tam veya kısmi yanıtı olanlar" olarak iki gruba ayrıldı. Grupların bazal demografik özellikleri, sağlık parametreleri ve laboratuvar değerleri arasındaki farklar değerlendirildi. Altıncı aydaki yanıtızsızlık açısından mevcut risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 for Windows programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Normal dağılım koşulu sağlandığında iki grup karşılaştırılması için Student T test, ikiden fazla grubun analizinde ANOVA testi uygulandı. Normal dağılım görülmeyen verilerin analizinde Mann Whitney U testi uygulandı. FSGS yanıtızlığı açısından olası risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile lojistik regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. 2008-2018 Yılları Arasında Böbrek Biyopsisi İle Fokal Segmental Glomerüloskleroz Tanısı Almış 185 Hastanın Böbrek Biyopsi Sonuçları

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalında 2008-2018 yılları arasında böbrek biyopsisi ile fokal segmental glomerüloskleroz tanısı almış 185 hastanın böbrek biyopsi raporları incelendiğinde; 185 hastanın 93'ü kadın (%50,3), 92'si erkek (%49,7) idi. Hastaların yaş ortalaması $45,9 \pm 14,8$ (20-84 yaş) idi. Renal biyopsi örneklerindeki ortalama glomerül sayısı $20,5 \pm 12,1$ 'di. FSGS histolojik alt gruplarına bakıldığında; 125 hastada NOS varyantı (%67,6), 21 hastada sellüler varyant (%11,4), 23 hastada kollapsing varyant (%12,4), 8 hastada tip lezyonu (%4,3) ve 8 hastada perihiler varyant (%4,3) olduğu görüldü (Tablo 4)

Tablo 4. 2008-2018 yılları arasında böbrek biyopsisi ile fokal segmental glomerüloskleroz tanısı almış 185 hastanın böbrek biyopsi sonuçları

FSGS histolojik tip	Sayı	%
NOS	125	67,6
Sellüler	21	11,4
Tip	8	4,3
Perihiler	8	4,3
Kollapsing	23	12,4
Toplam	185	100,0

4.2. Verilerine Ulaşılan 57 Hastanın Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmada verileri analiz edilen 57 hastanın 35'i (%61,4) kadın, 22'si (%38,6) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 43 ± 15 idi. En yaşlı hasta 84 yaşında, en genç hasta ise 20 yaşındaydı. 57 hastanın 13'ü (%22,8) sigara içmekte, 44'ü (%77,2) ise sigara içmemekte idi. Erkek hastaların yaş ortalaması $46,18\pm17,8$, kadın hastaların yaş ortalaması ise $42\pm12,98$ olarak bulundu. Vücut kitle indeksine bakıldığında hastaların ortalama VKİ değeri $26,4\pm4,01$ idi. En düşük VKİ 19,7, en yüksek VKİ ise 34,1 olduğu görüldü.

Hastaların ilk başvuru semptomlarına bakıldığında; 57 hastadan 24'ünün (%42,1) rutin kontrol amaçlı yapılan tetkiklerinde tam idrar tetkikinde protein pozitifliği görülmesi nedeni ileri tetkik yapılması sonucu tanı aldığı görüldü. 16 (%28,1) hastanın ödem, 8 (%14) hastanın yan ağrısı, 4 (%7) hastanın halsizlik, 2

(%3,5) hastanın kan basıncı yüksekliği, 2 (%3,5) hastanın sık idrara çıkma şikayeti ve 1 (%1,8) hastanın da noktüri şikayeti ile başvurduğu görüldü.

Tanı anında 57 hastanın 33'ünde (%57,9) hipertansiyon tanısı mevcuttu. 6 hastada (%10,5) ise tanı anında diyabetes mellitus tanısı mevcuttu. Tanı anında yapılan kan basıncı ölçümlerine göre hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları sırasıyla $131,1 \pm 19,8$ mmHg ve $81,9 \pm 11,04$ mmHg, ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) ise $98,40 \pm 13,2$ mmHg olarak bulundu. Hastalar malignite varlığı açısından da sorgulandığında, FSGS tanısından önce mevcut olan, 1 hastada kronik myeloid lösemi, 1 hastada akciğer adenokarsinomu ve 1 hastada mesane kanseri ve 1 hastada Hodgkin lenfoma tanısı olduğu görüldü. Malignite tanısı olan hastaların tedavi altında ve remisyonda izlendiği görüldü.

Hastaların takip süreleri; tanı anı ve 6. ay takibi olarak gruplandırıldığından bu takip aralıklarına uygun olarak 24 saat idrarda protein miktarları, albümin ve serum kreatinin düzeyleri kaydedildi. Hastaların tanı anındaki 24 saat idrarda protein miktarı ortalaması 4554 (± 3461) mg idi. Tanı sırasında bakılan serum kreatinin değerleri ortalaması $1,05 \pm 0,66$ mg/dl idi (Tablo 5)

Tanı sırasında serum total protein ortalaması $6,3 \pm 1,02$ g/dl, serum albümin ortalaması $3,49 \pm 0,76$ g/dl, serum sodyum ortalaması $1,6 \pm 2,5$ mmol/l, serum potasyum ortalaması $4,3 \pm 0,49$ mmol/l, total kolesterol ortalaması $246 \pm 83,5$ mg/dl, LDL kolesterol ortalaması $152,7 \pm 69,8$ mg/dl, HDL kolesterol ortalaması $55,9 \pm 20,1$ mg/dl, hemoglobin ortalaması $13,2 \pm 2,02$ g/dl idi (Tablo 5)

Tablo 5. Verilerine ulaşılan 57 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	(n=57)
Yaş ortalaması ($\pm$ SD)	43 ($\pm$ 15)
Cinsiyet K/E	35/22
Hipertansiyon	33 (%57,6)
DM	6 (%10,5)
VKİ ortalaması($\pm$ SD)	26,4 ($\pm$ 4)
OAB ortalaması($\pm$ SD)	98,4($\pm$ 13,2)
Sigara	13 (%22,8)
24 saat idrar proteinüri (mg/gün)	4554 $\pm$ 3461
BUN(mg/dl)	19,21 $\pm$ 10
Kreatinin(mg/dl)	1,05 $\pm$ 0,66
Sodyum(mmol/l)	139,6 $\pm$ 2,51
Potasyum(mmol/l)	4,3 $\pm$ 0,49
Total protein(g/dl)	6,3 $\pm$ 1,02
Ürik asit(mg/dl)	6,2 $\pm$ 1,37
Albümin(g/dl)	3,49 $\pm$ 0,76
HDL(mg/dl)	55,9 $\pm$ 20,1
LDL(mg/dl)	152,7 $\pm$ 69,8
Hemoglobin(g/dl)	13,2 $\pm$ 2,02

Hastalar etyolojilerine göre primer ve sekonder FSGS olarak gruplandı. 57 hastanın 41'i (%72) takip eden klinisyen tarafından primer FSGS olarak kabul edilip takip ve tedavi edilirken, 16'sı (%28) sekonder kabul edilmiş ve izleme alınmıştı. Saptanan sekonder etiyolojiler; 11 hastada obezite, 1 hastada vezikoüreteral reflü (VUR), 1 hastada ilaç ilişkili FSGS, 1 hastada tek taraflı renal agenezi, 1 hastada piyelonefrit ve 1 hastada da takibinin ilerleyen aşamalarında dirençli seyretmesi nedeni ile genetik mutasyon paneli çalışılarak, hastaya Alport sendromu tanısı konulduğu görüldü. İlaç ilişkili FSGS düşünülen hastanın ise remisyonda Hodgkin lenfoma ve polisitemia vera tanıları ile hematoloji bölümünde takip edildiği ve mevcut tablonun hastanın kullanmakta olduğu hidroksiüre tedavisine bağlandığı görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Sekonder FSGS etiyolojileri

İkincil etiyolojik neden	Hasta sayısı(Toplam sayı:16)
Obezite	11 (%68,75)
VUR	1 (%6,25)
Piyelonefrit	1 (%6,25)
İlaç ilişkili	1 (%6,25)
Tek taraflı renal agenezi	1 (%6,25)
Genetik	1 (%6,25)

4.3. Primer ve Sekonder FSGS Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri, Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması (Tablo 7)

Çalışmamızda klinik verileri analiz edilen 57 hastadan 41'i primer FSGS, 16'sı sekonder FSGS olarak değerlendirildi. Primer FSGS tanılı 41 hastanın yaş ortalaması $40,07 \pm 15,1$ iken sekonder FSGS tanılı 16 hastanın yaş ortalaması $52,6 \pm 10,7$ olarak bulundu. Sekonder FSGS'li hastaların daha ileri yaşta tanı aldığı görüldü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$).

Cinsiyet açısından 2 grup arasında fark yoktu.

Primer FSGS tanılı 41 hastanın vücut kitle indekslerinin ortalaması $25,1 \pm 3,4$ kg/m^2 ve sekonder FSGS tanılı 16 hastanın vücut kitle indekslerinin ortalaması $29,5 \pm 3,6$ kg/m^2 bulundu. Sekonder FSGS tanılı hastaların vücut kitle indekslerinin ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Primer FSGS tanılı 41 hastanın 21'inde (%51,2) hipertansiyon ve 3'ünde (%7,3) diyabetes mellitus tanısı olduğu görüldü. Sekonder FSGS tanılı 16 hastanın 12'sinde (%75) hipertansiyon ve 3'ünde (%18,8) diyabetes mellitus tanısı olduğu görüldü. Hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,10$, $p=0,21$). MAP her iki grupta benzer bulundu.

Primer FSGS grubunda 7 (%17,1) hastanın ve sekonder FSGS grubunda 6 (%37,5) hastanın sigara kullanımı olduğu görüldü. Sigara kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,29$).

Primer FSGS tanılı 41 hastanın tanı anındaki 24 saat idrarda proteinüri miktarı ortalaması 5093 mg/gün iken sekonder FSGS tanılı 16 hastada ise ortalama tanı anındaki proteinüri miktarı 3172 mg/gün olarak bulundu. Primer FSGS grubunda

tanı anındaki 24 saat idrarda proteinüri miktarının daha yüksek olduğu ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,03$).

Primer FSGS hasta grubunda tanı anında serum albümin değerleri ortalaması $3,32\pm0,80$ g/dl iken sekonder FSGS hasta grubunda $3,91\pm0,44$ g/dl olarak bulundu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,007$)..

Primer ve sekonder FSGS hasta grupları arasında tanı anındaki hematüri varlığı, hemoglobin değeri, GFR, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, ve açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 7. Primer ve sekonder FSGS gruplarının demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Primer FSGS	Sekonder FSGS	P değeri
Hasta sayısı(n)	n:41	n:16	-
Yaş ortalama ($\pm$ SD)	40,07 ($\pm$ 15,1)	52,6 ($\pm$ 10,7)	0,003
Cinsiyet K/E	23/18	12/4	0,19
VKI ortalama ($\pm$ SD)	25,1 ($\pm$ 3,4)	29,5 ($\pm$ 3,6)	<0.001
Hipertansiyon	21 (%51,2)	12 (%75)	0,10
DM	3 (%7,3)	3 (%18,8)	0,21
Sigara	7 (%17,1)	6 (%37,5)	0,29
MAP ortalama ($\pm$ SD)	98,8 ($\pm$ 12,5)	97,1 ($\pm$ 14,6)	0,82
Hematüri (mikroskopik)	6 (%14,6)	4 (%25)	0,22
Tanı anında 24 saatlik idrar proteini	5093 ($\pm$ 3810) Min:407 Max:20248	3172 ($\pm$ 1784) Min:1400 Max:7802	0,03
Tanı sırasında GFR	81,6($\pm$ 32,9)	77,80($\pm$ 31,02)	0,58
Albümin ortalama ($\pm$ SD)	3,3 ($\pm$ 0,8)	3,91 ($\pm$ 0,44)	0,007
Hemoglobin ortalama($\pm$ SD)	13,1 ($\pm$ 2,06)	13,3 ($\pm$ 1,98)	0,91
LDL kol. Ortalama ($\pm$ SD)	157,07 ($\pm$ 72,3)	140,9 ($\pm$ 63,3)	0,61
Trigliserid ortalama ($\pm$ SD)	212,1 ($\pm$ 145,4)	227,2 ($\pm$ 99,5)	0,25

4.4. Primer ve Sekonder FSGS Gruplarının Histopatolojik Bulgularının Karşılaştırılması (Tablo 8)

Çalışmaya dahil edilen 57 hastanın böbrek biyopsilerinin immünflorasan mikroskopisi incelemesinde; 2 hastada IgM ile boyanma, 1 hastada C3 ile boyanma , 1 hastada IgG ile boyanma ve 1 hastada ise IgM, C3 ve C1q'nun üçü ile de pozitif boyanma olduğu görüldü.

Primer FSGS tanılı 41 hastanın böbrek biyopsi raporları incelendi. Böbrek biyopsi örneklerindeki ortalama glomerül sayısı $25,8 \pm 15,1$ 'di. FSGS histolojik alt gruplarına bakıldığında; 30 hastada NOS varyantı (%73,2), 5 hastada kollapsing varyant (%12,2), 2 hastada sellüler varyant (%4,9), 1 hastada perihiler varyant (%2,4) ve 3 hastada tip lezyonu (%7,3) olduğu görüldü. 41 hastanın renal biyopsilerindeki sklerotik glomerül oranı ortalama $34,3 \pm 25,4$ idi. En yüksek oran %89,6 ve en düşük oran %2,13'tü. 41 hastanın 33'ünde (%80,5) tübülointerstisyel fibrozis olduğu görüldü. Tübülointerstisyel fibrozis saptanan 41 hastanın tübülointerstisyel fibrozis dereceleri incelendi; 17 hastada (%51,5) hafif, 15 hastada (%45,4) orta ve 1 hastada (%3,1) ağır derecede tübülointerstisyel fibrozis olduğu görüldü.

Sekonder FSGS tanılı 16 hastanın böbrek biyopsi raporları incelendi. Böbrek biyopsi örneklerindeki ortalama glomerül sayısı $19,2 \pm 11,6$ idi. FSGS histolojik alt gruplarına bakıldığında; 13 hastada NOS varyantı (%81,3), 1 hastada sellüler varyant (%6,3), 2 hastada perihiler varyant (%12,5) olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen 16 hastanın renal biyopsilerindeki sklerotik glomerül oranı ortalama $32,4 \pm 20,1$ idi. En yüksek oran %88,8 ve en düşük oran %9,6 idi. 16 hastanın 13'ünde (%81,3) tübülointerstisyel fibrozis olduğu görüldü. Tübülointerstisyel fibrozis saptanan 13 hastanın tübülointerstisyel fibrozis dereceleri incelendi; 9 hastada (%69,2) hafif ve 4

hastada (%30,8) orta derecede tübülointerstisyel fibrozis olduğu görüldü. Ağır derecede tübülointerstisyel fibrozis bulunan olgu yoktu. Primer ve sekonder FSGS hasta grupları böbrek biyopsilerindeki tübülointerstisyel fibrozis varlığı ve sklerotik glomerül oranları açısından da karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.94$ ve $p=0.93$).

Tablo 8. Primer ve sekonder FSGS gruplarının histopatolojik bulgularının karşılaştırılması

FSGS Histolojik Tipi	Primer FSGS n:41	Sekonder FSGS n:16
NOS	30 (%73,2)	13 (%81,3)
Sellüler	2 (%4,9)	1 (%7,7)
Tip lezyonu	3 (%7,3)	0
Perihiler	1 (%2,4)	2 (%12,5)
Kollapsing	5 (%12,2)	0
Tübülointerstisyel fibrozis	33 (%80,5)	13 (%81,3)
Tübülointerstisyel fibrozis derecesi	Hafif:17 (%51,5) Orta:15 (%45,4) Ağır:1 (%3,1)	Hafif:9 (%69,2) Orta:4 (%30,8) Ağır:0
Sklerotik glomerul oranı	34,3% ($\pm 25,4$) Min:2,1 Max:89,6	32,4 ($\pm 20,1$) Min:9,6 Max:88,8

4.5. Tedavi Şemaları

Çalışmaya dahil edilen 57 hastadan primer FSGS olarak değerlendirilen 41 hastanın 33'üne (%80) immünsüpresif tedavi başlandığı görüldü. İmmünsüpresif tedavi başlanmayan 8 hastadan; 7'sinin tanı anındaki proteinürisi subnefrotik

düzeyde olduğundan ve serum kreatinin değerleri normal olduğundan bu gruba konservatif tedavi verildiği (ADEI veya ARB ile antiproteinürik tedavi ve etkin kan basıncı kontrolü gibi) görüldü ve bu grup konservatif tedavi grubu olarak belirlendi. İmmüsupresif tedavi başlanmayan 1 hastanın böbrek biyopsisinde son dönem böbrek hastalığı bulguları olması ve tanı anındaki kreatinin değeri ile evre 5 kronik böbrek hastalığı olarak değerlendirilmesi nedeniyle immüsupresif tedavi başlanmadığı, etkin kan basıncı kontrolünün hedeflendiği ilerleyen zamanda hastaya hemodiyaliz tedavisinin başlandığı görüldü.

İmmüsupresif tedavi verilen 33 hastanın başlangıç tedavilerine bakıldığında; 26 hastaya (%79) 1 mg/kg dozunda kortikosteroid tedavi başlandığı, 4 hastaya (%12) 1 mg/kg kortikosteroid ve CSA başlandığı, 1 hastaya (%3) tek ajan CSA başlandığı, 1 (%3) hastaya kortikosteroid ve takrolimus başlandığı ve 1 hastaya (%3) 0,5 mg/kg kortikosteroid ve CSA başlandığı görüldü. 0,5 mg/kg kortikosteroid ve CSA başlanan hastanın kemik mineral dansitometresinde osteopeni saptandığından kortikosteroid dozunun azaltıldığı ve tek ajan CSA başlanan hastanın kötü kontrollü Tip 2 diyabetes mellitus ve osteoporoz tanısı olduğu görüldü (TABLO 9).

Tablo 9. Primer FSGS başlangıç tedavileri

Tedavi	Hasta sayısı	%
Konservatif tedavi	8	19,5
1mg/kg kortikosteroid	26	63,4
1mg/kg kortikosteroid + CSA	4	9,8
CSA	1	2,4
Kortikosteroid + takrolimus	1	2,4
0,5mg/kg kortikosteroid+CSA	1	2,4
Toplam	41	100,0

Sekonder FSGS tanılı 16 hastadan 3'üne başlangıçta immünsüpresif tedavi verildiği görüldü. Tedavi başlanan 3 hastadan; 1'inde nefrotik sendrom ilişkili genetik mutasyon saptanması sonrası immünsüpresif tedavinin kesilip konservatif tedavi altında izleme alındığı, 2 hastanın aynı zamanda obezitesi olması ancak tanı anında proteinüri miktarlarının >3 gr/gün olması ve primer-sekonder ayrımının kesin olarak yapılamaması nedeniyle immünsüpresif tedavi verildiği görüldü. Bir hastada steroid tedavisine yanıt alınamaması, diğer hastanın ise takiplerinde proteinüri ve kreatinin değerlerinin dalgalı seyretmesi, tedavi uyumunun kötü olması nedenleri ile immünsüpresif tedavilerinin kesildiği, sonrasında hastaların konservatif izleme alındığı görüldü. Diğer 13 hasta başlangıçtan itibaren konservatif tedavi ile izlendi.

4.6. Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hastaların tedavileri; başlangıç tedavisi (0.ay) ve 6. ay tedavisi olarak gruplandırıldı.

Başlangıç tedavisi olarak 1 mg/kg kortikosteroid tedavisi başlanan 26 hastanın 11'inde (%42,3) tam yanıt, 7'sinde (%26,9) kısmi yanıt sağlandığı, 8 (%30,8) hastanın ise yanıtı olmadığı görüldü. Bu grupta hastaların %69,2'sinde tam veya kısmi yanıt sağlandığı görüldü.

Başlangıç tedavisine yanıtı olmayan 8 hastadan 5'inin kortikosteroid tedavisine siklosporin tedavisinin eklendiği, 1 hastanın kortikosteroid tedavisine siklosporin ve mikofenolat mofetil eklendiği ve 1 hastanın kortikosteroid tedavisine azotioprin eklendiği görüldü, 1 hastanın ise proteinürisinde ciddi artış ve böbrek fonksiyon testlerinde progresif bozulma olması nedeniyle son dönem böbrek hastalığı geliştiği

ve hemodiyalize başlandığı görüldü. Başlangıç tedavisine azotioprin eklenen hastanın takiplerinde 24. ay kontrolünde kısmi yanıt sağlandığı ve 6.ayda tedavisine mikofenolat mofetil (MMF) ile siklosporin eklenen hastanın ise takibinde yanıtı olmaması nedeniyle MMF tedavisi kesilip rituksimab tedavisinin mevcut tedaviye eklendiği görüldü.

Başlangıç tedavisi olarak 1 mg/kg kortikosteroid ve siklosporin (CSA) kombinasyonu başlanan 4 hastanın 4'ünde (%100) de kısmi yanıt alındığı görüldü. Bahsedilen 4 hastadan 1'i mevcut kombinasyonla kısmi remisyonda takip edilirken, 24. ay kontrolünde proteinüri miktarında artış ve serum kreatinin değerinde ciddi yükselme olması nedeniyle tekrar böbrek biyopsisi yapıldığı ve siklosporin ilişkili trombotik mikroanjiyopati tanısı alındığı, bu nedenle hastaya öncelikle plazma değişim tedavisi başlandığı, ancak tedaviye yanıt alınamadığı için eculizumab tedavisine geçildiği görüldü. Eculizumab tedavisi ile hastada 1. ayda hematolojik remisyon sağlandığı ve hastanın eculizumab tedavisinin 2 yıla tamamlandığı görüldü. Hematolojik remisyon sağlansa da hastanın o dönemden beri hemodiyaliz tedavisi altında izlendiği görüldü.

0,5 mg/kg kortikosteroid ve siklosporin tedavisi başlanan 1 hastada kısmi yanıt alındığı, başlangıç tedavisi olarak tek ajan siklosporin tedavisi verilen 1 hastada tam yanıt alındığı ve 1 mg/kg kortikosteroid ile takrolimus kombinasyonu başlanan 1 hastanın ise tedavi yanıtı olmadığı görüldü. Takrolimus ve kortikosteroid kombinasyon tedavisi başlanan hastanın takibinde 6. ayda yanıtı olmaması nedeniyle takrolimus tedavisi kesilerek mikofenolat mofetil tedavisi başlandığı görüldü. 12. ay kontrolünde kısmi yanıt alınsa da uzun dönem takibinde böbrek fonksiyon testlerinde progresif bozulma ve proteinüri miktarında artış olan hastada son dönem böbrek hastalığı geliştiği ve hemodiyaliz tedavisine başlandığı saptandı.

Primer FSGS olarak değerlendirilen ancak immünsüpresif tedavi başlanmayan 8 hastanın konservatif tedavi ile takibe alındığı, antiproteinürik tedavi olarak 3 hastaya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve 4 hastaya anjiyotensin reseptör blokörü başlandığı görüldü. Altıncı ay kontrollerinde 3 hastada tam yanıt, 3 hastada kısmi yanıt alındığı, 1 hastanın ise tedaviye yanıtı olmadığı ve proteinüri miktarının stabil kaldığı görüldü. 8 hastadan 1'inin ise tanı anında son dönem böbrek hastalığı tablosunda olduğu, böbrek biyopsisinde son dönem böbrek hastalığı bulguları olduğu ve kısa süre sonra hemodiyaliz tedavisine başlandığı görüldü.

Sekonder FSGS olarak takip edilen ve immünsüpresif tedavi başlanmayıp, konservatif tedavi ve altta yatan etiyolojilere yönelik tedavi verilen 16 hastanın; 1'inde tam yanıt alındığı, 8'inde kısmi yanıt alındığı, kalan 7 hastanın proteinürilerinin ve böbrek fonksiyon değerlerinin stabil şekilde izlendiği görüldü.

4.7. Primer FSGS Hastalarında Tedavi Yanıtı Olan ve Olmayan Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar Verileri ve Histopatolojik Bulgularının Karşılaştırılması (Tablo 10)

İmmünsüpresif tedavi verilen 33 hastadan 9'unun tedaviye yanıtı olmadığı, 12 hastada tam yanıt ve 12 hastada kısmi yanıt alındığı görüldü. Konservatif tedavi verilen 8 hastadan 3'ünde tam yanıt, 3'ünde ise kısmi yanıt alındığı, tanıda proteinüri miktarı < 3 g/gün olması ve takibinde de 3 g/gün'den fazla proteinürisi olmamasına rağmen bir hastanın tedaviye yanıtı olmadığı, ayrıca yine immünsüpresif verilmeyip konservatif şekilde izlenen ve tedavi yanıtı olmayan bir hastanın da tanı anında patolojik olarak son dönem böbrek hastalığı bulgularına sahip olduğu ve GFR'sinin 15 ml/dk olduğu görüldü. Primer FSGS tanılı 41 hastadan verilen tedaviye kısmi veya tam yanıt alınan 30 hasta olduğu, tedaviye yanıtı olmayan 11 hasta olduğu

görüldü. Tedavi yanıtı olan 30 hastanın yaş ortalaması 41.07 ($\pm 13,9$) olarak bulundu. Tedavi yanıtı olmayan 10 hastanın yaş ortalaması 37,3 ($\pm 18,2$) olarak bulundu. Tedavi yanıtı olmayan grubun yaş ortalamasının daha düşük olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,84$).

Tedavi yanıtı olan 30 hastanın 17'si kadın 13'ü erkekti. Tedavi yanıtı olmayan 11 hastanın 6'sı kadın 5'i erkekti. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,83$).

İki grubun vücut kitle indeksleri incelendiğinde ise; tedavi yanıtı olan grubun VKİ ortalaması 24,5 ($\pm 3,07$) iken, tedavi yanıtı olmayan grubun VKİ ortalaması 26,8 ($\pm 4,05$) olarak bulundu. Tedavi yanıtı olmayan grubun VKİ ortalaması daha yüksek saptandı ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,17$). (TABLO 10)

Tedavi yanıtı olan 30 hastanın 14'ünde (%46,7) hipertansiyon ve 2'sinde (%6,7) diyabetes mellitus tanısı olduğu görüldü. Tedavi yanıtı olmayan 11 hastanın 7'sinde (%63,6) hipertansiyon ve 1'inde (%9,1) diyabetes mellitus tanısı olduğu görüldü. Hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,19/p=0,61$).

Tedavi yanıtı olan hasta grubunda OAB ortalaması 97,5 ($\pm 11,3$) mmHg iken, tedavi yanıtı olmayan hasta grubunda 102,3 ($\pm 15,3$) mmHg olarak bulundu. İki grup arasında OAB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,43$).

Tedavi yanıtı olan grupta tanı anında serum kreatinin değeri ortalaması 0,96 ($\pm 0,61$) mg/dl iken, tedavi yanıtı olmayan grupta 1,38 ($\pm 0,9$) olarak bulundu. Tedaviye yanıtı olmayan grubun tanı anındaki serum kreatinin ortalaması daha yüksek saptandı ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$).

Tedavi yanıtı olan grupta tanı anındaki 24 saat idrar proteinüri ortalaması 4312 (± 2799) mg/gün iken, tedavi yanıtı olmayan grupta 7224 (± 5341) mg/gün olarak bulundu. Tedavi yanıtı olmayan grubun tanı anındaki 24 saat idrar proteinüri miktarının daha yüksek olduğu görüldü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,025$).

Tedavi yanıtı olan hasta grubunun tanı anında serum albümin ortalaması 3,45 ($\pm 0,78$) g/dl iken, tedavi yanıtı olmayan grubun serum albümin ortalaması 2,96 ($\pm 0,78$) g/dl olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,94$).

Tedavi yanıtı olan grubun hemoglobin değerleri ortalaması 13,5($\pm 1,5$) g/dl iken, tedavi yanıtı olmayan grubun ortalaması ise 12,1 ($\pm 2,9$) g/dl olarak bulundu. Tedavi yanıtı olmayan grubun hemoglobin değerlerinin ortalamasının daha düşük olduğu görüldü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Tedavi yanıtı olan hasta grubunda tanı anında LDL ve trigliserid değerleri ortalaması sırası ile 153,8 ($\pm 61,4$) ve 197,1 ($\pm 143,9$) iken, tedavi yanıtı olmayan grupta LDL ve trigliserid değerlerinin ortalaması sırası ile 166 ($\pm 99,1$) ve 253 ($\pm 148,3$) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,07/p=0,58$). (TABLO 10)

Tedavi yanıtı olan hasta grubunda 24'ünde (%80), tedavi yanıtı olmayan hasta grubunun 9'unda (%81,8) böbrek biyopsilerinde tübülointerstisyel fibrozis olduğu görüldü. Böbrek biyopsilerindeki sklerotik glomerül oranına bakıldığında ise; tedavi yanıtı olan hasta grubunda ortalama sklerotik glomerül oranı %31,2 ($\pm 22,7$) iken tedavi yanıtı olmayan hasta grubunda %42,6 ($\pm 31,2$) olarak bulundu. İki grup

arasında sklerotik glomerül oranları ve tübülointerstisyel fibrozis varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla $p=0,79/p=0,058$)

Tablo 10 . Primer FSGS’de tedavi yanıtı olan ve olmayan hasta gruplarının demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik verilerinin karşılaştırılması

	Primer FSGS yanıt+ (n=30)	Primer FSGS yanıt- (n=11)	p değeri
Yaş ortalaması ($\pm$ SD)	41,07 ($\pm$ 13,9)	37,3 ($\pm$ 18,2)	0,82
Cinsiyet K/E	17/13	6/5	0,83
Hipertansiyon	14 (%46,7)	7 (%63,6)	0,19
DM	2 (%6,7)	1 (%9,1)	0,61
VKİ ortalaması($\pm$ SD)	24,5 ($\pm$ 3,07)	26,8 ($\pm$ 4,05)	0,17
OAB ortalaması($\pm$ SD)	97,5($\pm$ 11,3)	102,3($\pm$ 15,3)	0,43
Sigara	6 (%20)	1 (%9,1)	0,08
İmmünsüpresif/antiproteinürik başlangıç tedavisi	1mg/kg steroid:19 1mg/kg steroid+CSA:3 0,5mg/kg steroid+CSA:1 CSA:1 ADEi/ARB:6	1 mg/kg steroid:8 Steroid+Takrolimus:1 ADEi/ARB:2	-
Hemoglobin ortalaması($\pm$ SD)	13,5($\pm$ 1,5)	12,1 ($\pm$ 2,9)	0,003
Albümin ortalaması ($\pm$ SD)	3,45 ($\pm$ 0,78)	2,96 ($\pm$ 0,78)	0,94
LDL kolesterol ortalaması ($\pm$ SD)	153,8 ($\pm$ 61,4)	166 ($\pm$ 99,1)	0,07
Trigliserid ortalaması ($\pm$ SD)	197,1 ($\pm$ 143,9)	253 ($\pm$ 148,3)	0,58
Tanı 24 saat idrar prt ($\pm$ SD)	4312 ($\pm$ 2799)	7224 ($\pm$ 5341)	0,025
Tanı anında Kreatinin ($\pm$ SD)	0,96 ($\pm$ 0,61)	1,38 ($\pm$ 0,9)	0,13
FSGS Histolojik tipi	NOS:22 (%73,3) Sellüler:1 (%3,3) Tip:2 (%6,7) Perihiler:1 (%3,3) Kollapsing:4 (%13,3)	NOS:8 (%72,7) Sellüler:1 (%9,1) Tip:1 (%9,1) Kollapsing:1 (%9,1)	-
Renal Bx skleroz oranı	%31,2($\pm$ 22,7)	%42,6 ($\pm$ 31,2)	0,058
Tübülointerstisyel fibrozis	24 (%80)	9 (%81,8)	0,79
Tübülointerstisyel fibrozis derecesi (hafif-orta-ağır)	Hafif:14 orta:10 ağır:0	Hafif:3 orta:5 ağır:1	0,20

4.8. Primer FSGS Hasta Grubunda Tedavi Yanıtsızlığı Açısından Olası Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Primer FSGS tanılı hasta grubunda, tedavi yanıtı olan ve olmayan hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldı ve iki gruptan tedavi yanıtı olmayan hasta grubunun tanı anında hemoglobin değerleri ortalamasının anlamlı şekilde daha düşük olduğu ve tanı anındaki 24 saat idrarda proteinüri miktarlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (TABLO 10).

Bu bulgulardan yola çıkılarak tedavi yanıtsızlığı için olası risk faktörleri olarak görülen tanı anındaki serum kreatinin değeri, böbrek biyopsisinde tübülointerstisyel fibrozis varlığı ve sklerotik glomerül oranı, yaş, hemoglobin değerleri ve tanıda 24 saat idrar proteinüri değerlerinin de olduğu bir model oluşturularak regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizinde yüksek hemoglobin değeri O.R. 0,472 (0,237-0,939; $p=0,032$) yanıt açısından koruyucu faktör olarak saptandı (TABLO 11).

Tablo 11. Primer FSGS’de tedavi yanıtsızlığı için olası risk faktörlerinin hemoglobin eklenerek yapılan lojistik regresyon analizi

	O.R. (95% CI)	<i>p değeri</i>
Yaş	0.97 (0.90-1.04)	0.47
Tanı anında 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı	1.0 (1.0-1.001)	0.024
Tübülointerstisyel fibrozis varlığı	0.11 (0.003-4.29)	0.24
Sklerotik glomerül oranı	1.033 (0.97-1.09)	0.26
Tanı sırasındaki GFR	0.96 (0.93-1.007)	0.10
Hemoglobin	0.472 (0.237-0.939)	0.032

Hastalar Dünya Sağlık Örgütü anemi sınıflamasına göre [132] anemi açısından iki gruba ayrıldı. Regresyon analizi aynı risk faktörleri kullanılarak

hemoglobin yerine anemi ile tekrar uygulandı. Hastalarda anemi mevcudiyetinin O.R. 8.1 (1,12-66,1; $p=0,048$) ile yanıtsızlık riskini anlamlı olarak arttırdığı görüldü (TABLO 12).

Tablo 12. Primer FSGS’de tedavi yanıtsızlığı için olası risk faktörlerinin anemi varlığı eklenerek lojistik regresyon analizi

	O.R. (95% CI)	<i>p değeri</i>
Yaş	0.98 (0.91-1.05)	0.63
Tanı anında 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı	1.0 (1.0-1.001)	0.022
Tübülointerstisyel fibrozis varlığı	0.22 (0.012-4.22)	0.31
Sklerotik glomerül oranı	1.02 (0.97-1.07)	0.31
Tanı sırasındaki GFR	0.98 (0.94-1.01)	0.21
Anemi varlığı	8.12 (1.12-66,16)	0.048

5. TARTIŞMA

Fokal segmental glomerüloskleroz, nefrotik sendrom spektrumundaki glomerüler hastalıkların en sık nedenlerindendir. Amerika verilerine göre nefrotik sendrom vakalarının %39'undan sorumlu olup, aynı zamanda son dönem böbrek hastalığına (SDBH) progresyon gösteren hastalarda en sık rastlanan primer glomerüler hastalıktır [133, 134]. Etiyolojik açıdan FSGS primer, sekonder ve genetik olmak üzere üç gruba ayrılır, ancak genetik nedenli FSGS grubunun sekonder FSGS içerisinde kabul edildiği çalışmalara da rastlanılmıştır [69].

Columbia sınıflandırmasına göre yapılan histolojik tiplendirmeye bakıldığında en sık görülen histolojik tip NOS varyantıdır. Bu konuda yapılan retrospektif çalışmalara bakıldığında NOS görülme sıklığında %42 ile %75 arasında değişen oranlara rastlanılmaktadır [73, 135]. Çalışmamızda histolojik alt tiplere bakıldığında %67,6 orasında NOS varyantı saptandı ve literatür verileri ile uyumlu bulundu. Çalışmamızdaki diğer histolojik tiplere bakıldığında ise; hastaların %11,4'ünde sellüler varyant, %4,3'ünde tip lezyonu, %4,3'ünde perihiler varyant ve %12,4'ünde kollapsing varyant saptandı.

Proteinürik bir hastada FSGS lezyonu saptandığında şüphesiz en önemli basamak hastalığın primer, sekonder ya da genetik olup olmadığının dikkatli ve özenli bir şekilde değerlendirilmesidir. Bunun nedeni tedavi yaklaşımının tamamen farklı olmasıdır. Primer hastalıkta uygun destek tedavisinin ardından, nefrotik sendromun tedavisinin temelini immünsupresif tedavi oluşturmaktadır. Sekonder hastalıkta ise, immünsüpresif ilaçların tedavide yeri bulunmayıp, altta yatan etiyojinin belirlenip düzeltilmesine odaklanılır. Genetik FSGS'de ise destek

tedavisi ve ayrıca genetik danışmanlık verilmesi başlıca hedefler olmalıdır [136-138].

Primer ve sekonder FSGS'nin ayrımı pek çok vakada zorlayıcı olabilmektedir. Primer FSGS nefrotik seyir gösterirken, sekonder hastalıkta “nefrotik sendrom” tablosu sık beklenen bir tablo değildir[70, 72, 73, 139]. Sekonder FSGS’de pek çok hastada nefrotik düzeye ulaşmayan proteinüri, normal serum albumin düzeyleri görülmekte, ancak bir miktar böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik edebilmektedir [52]. Sekonder hastalıkta altta yatan sebep çoğunlukla adaptif bir hipertrofi ve hiperfiltrasyona neden olan yetersiz böbrek hacmi veya renal vazodilatasyondur. Bununla beraber obezite, toksinler ve viral enfeksiyonlar da sekonder hastalığa sebep olabilmektedir [52, 140, 141].

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 57 hastanın 41’inin primer FSGS ve 16’sının sekonder FSGS olarak takip ve tedavi edildiği görüldü. Bu iki grupta sekonder FSGS tanılı hasta grubunun tanı anındaki yaş ortalaması primer FSGS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. İki grubun vücut kitle indekslerine (VKİ) bakıldığında ise sekonder FSGS hasta grubunun VKİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanması obezite ve sekonder FSGS birlikteliğini göstermesi açısından anlamlı bir bulgu olarak kabul edildi. Sekonder FSGS grubunun tanı sırasında 24 saat idrar protein atılımlarının daha düşük olduğu ve albümin düzeylerinin ise anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgular primer ve sekonder FSGS ayrımında önemli faktörler olan tanı sırasında albümin ve proteinüri değerleri açısından literatür verileri ile benzerlik göstermekte idi [10, 52, 76, 79].

Primer FSGS’de spontan remisyon oldukça az rastlanan bir durumdur, gözlemsel olarak %10’un altında olduğu düşünülmektedir. Tedavi yanıtı

immünsupresif tedavi süresi uzatılmış olsa da %70'in altında kalmaktadır. Yanıtsızlık açısından bir takım risk faktörleri belirlenmiştir. Tanı anındaki proteinüri miktarı, risk faktörlerinin en önemlilerinden bir tanesi olarak kabul edilmektedir. Nitekim nefrotik sendromla prezente olan vakalarda yanıt daha düşük oranlarda bulunmuştur [72, 142-145]. Tanımlanmış en önemli risk faktörlerinden bir tanesi de tanı anındaki böbrek disfonksiyonunun derecesidir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda tedavi yanıtı daha fazladır [128, 146, 147]. Tartışmalı olmakla beraber histolojik alt tipin de önemli olduğu durumlar söz konusudur. Örneğin, kollapsing varyant en kötü, sellüler varyant en iyi prognozlu olarak tanımlanmıştır [130]. Böbrek sağ kalımı açısından bilinen en önemli risk faktörü ise verilen tedaviye alınan yanıttır. Tam veya kısmi yanıt alınan hastalarda böbrek sağ kalımı önemli ölçüde artar. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda 10 yıllık böbrek sağ kalımı %50'nin altında olup, yanıt verenlerde %80'e ulaşmaktadır [70, 72, 126, 142]

Tedaviye yanıt alınan ve alınmayan gruplar karşılaştırıldığında; iki grubun yaşları, cinsiyet dağılımları, vücut kitle indeksleri, ortalama arteriyel basınçları, sigara kullanım oranları arasında fark saptanmadı. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon prevalansı iki grupta benzer bulundu. Renal biyopsi örneklerindeki glomerüler fibrozis ve tübülointerstisyel fibrozis oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekle beraber, glomerüler fibrozis yanıtsız hastalarda daha fazlaydı ve literatür ile benzerlik göstermekte idi [66, 72]. Tanı anında iki grubun glomerüler filtrasyon hızları, serum albumin değerleri benzerdi. Hastaların tanı anındaki 24 saatlik idrar protein atılım miktarı yanıtsız grupta anlamlı olarak daha yüksekti ve literatür ile benzer olarak saptandı [127]. Tanı anında serum trigliserid miktarları benzer olup, istatistiksel anlama ulaşmasa da LDL kolesterol düzeyinin yanıtsız grupta daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda laboratuvar verilerinde dikkat çeken en önemli bulgu; yanıtız hastalarda hemoglobin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olması ve anemi prevalansının yanıtız grupta anlamlı olarak yüksek olması idi.

Yapılan çalışmalarda FSGS tedavi yanıtızlığı ve SDBH progresyonu açısından olası risk faktörleri olarak; tanı anındaki 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı, glomerüler filtrasyon hızı ve tübülointerstisyel fibrozis derecesi başlıca faktörler olarak bildirilmiştir [66, 72].

Çalışma grubumuzda da tedavi yanıtızlığı açısından risk faktörü olabilecek faktörler, tübülointerstisyel fibrozis, tanı anındaki 24 saatlik idrar protein atılım miktarı ve tanı anındaki glomerüler filtrasyon hızı olarak belirlendi. İki grup arasında en belirgin fark olan serum hemoglobin düzeyi ve glomerüloskleroz açısından en önemli belirteç olan yaş faktörü de regresyon analizine katıldı. Yapılan lojistik regresyon analizinde tüm sayılan faktörler anlamını kaybederek, çalışma grubumuzda yalnızca düşük hemoglobin değerlerinin anlamlı düzeyde tedaviyi olumsuz yönde etkilediğı gözlandı.

Bu analizin sonuçları göz önüne alınarak, yeniden aynı risk faktörleri ile bir model oluşturuldu. Bu defa regresyon için oluşturulan modele, WHO tarafından kabul edilen hemoglobin değerleri(Kadın<12 g/dl, erkek<13 g/dl) göz önüne alınarak “anemi varlığı” bir olası risk faktörü olarak regresyon analizine eklendi. Benzer şekilde, tüm diğır faktörler regresyon analizinde anlamını kaybetti, ancak anemi varlığı hastalarda 8.12 kat tedavi yanıtızlığı için risk faktörü olarak saptandı.

Literatürde anemi ile primer FSGS birlikteliğı yaygın olarak raporlanmıştır. Örneğın Joardar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada nefrotik sendromlu çocuk hastaların %69.2’sinin ilk başvuruda anemik olduğı bildirilmiştir. Ya Li ve arkadaşlarının Çinli hastalarda yaptığı ve 2497 hastayı kapsayan bir çalışmada tanı

sırasında hastalarda %36'ya varan oranda anemi saptandığı bildirilmiştir. Bununla beraber anemi varlığını FSGS'de etiyolojik etken veya tedaviye yanıtızsızlık risk faktörü olması açısından bildiren çalışmaya rastlanılmamıştır. Kronik böbrek hastalığı ile takipli hastalarda yapılan çalışmalarda aneminin renal fibrozis gelişimi ve SDBH progresyonu açısından önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Aneminin düzeltilmesinin ise kronik böbrek hastalığına progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir [148-151].

Kronik böbrek hastalığı olmayan popülasyonda da anemi varlığının böbrek dahil tüm organlarda mikrosirkülatuar kırmızı küre yararlanımını azaltarak oksijenizasyonlarını bozduğu gösterilmiştir [152, 153]. Garrido ve arkadaşları, rodent modelinde aneminin böbrek dokusu üzerindeki etkilerini incelemiştir. Anemik rodentlerin böbreklerinde anlamlı olarak *hypoxia inducible factor-2 α ve β* (HIF-2 α ve β) düzeyleri artmış olarak saptanmıştır. Bunun sonucu olarak doku düzeyinde IL-6, IL-1 β ve TNF-mRNA artışı olduğu, NF-kB, CTGF ve VEGF düzeylerinde azalma olduğu ve bu değişikliklerle birlikte histopatolojik olarak glomerüler hasar ve tübülointerstisyel fibrozis geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada sistemik inflamasyon saptanmamış, aneminin doku düzeyinde inflamatuvar yanıt ve fibrozis geliştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, henüz tübülointerstisyel hasar gelişmeden kronik renal hipoksinin glomerüloskleroz yapabildiği bildirilmektedir [154]. Glomerüler kapiller kanlanmanın yetersizliği, glomerüloskleroza neden olmakta, ardından peritübüler perfüzyon etkilenmesiyle tübülointerstisyel fibrozis meydana gelmektedir [154]. Park ve arkadaşları aplastik anemisi olan bir vakada sekonder FSGS vakası bildirmişlerdir. *Hypoxia inducible factors* (HIFs) hipoksik mikroçevrenin esas regülatörleridir [155]. Özellikle HIF-1 α vasküler remodelling ve neticede indüklenen organ fibrozisinde anahtar rolü oynar. Bu bağlamda, çeşitli hastalıklarda organ

fibrozisinin kısıtlanması ve progresyonun geciktirilmesi amacı ile HIF inhibitörleri geliştirilmeye çalışılmaktadır [156].

Bu çalışmanın sonuçları, glomerüler ve tübülointerstisyel fibrozisle giden bir hastalık olan FSGS vakalarında anemi varlığının tedaviye direnç açısından risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Anemi, FSGS ile izlenen vakalarda azımsanmayacak derecede sık karşılaşılan bir durumdur. Literatürde FSGS ve anemi bağlantısını bildiren yayına rastlanılmamıştır. Ancak, yukarıda tanımlanan etkenler göz önüne alındığında arada patofizyolojik bağlantı olasılığı ileri sürülebilir. Bu çalışmadaki hastaların anemik durumda olma süreleri bilinmemektedir. Uzun süreli aneminin, uzun süreli doku hipoksisi ve yukarıda açıklanan mekanizmalar ile doku hipoksisinden kaynaklanan doku fibrozisine yol açtığı ve hastalardaki kalıcı fibrotik değişiklikler nedeni ile tedavi yanıtının olumsuz etkilenmiş olabileceği hipotezi ileri sürülebilir.

5.1. SONUÇLAR

Çalışmamızda değerlendirilen hastalarda Columbia sınıflandırmasına göre en sık histolojik tipin NOS varyantı (%67,5) olduğu görüldü ve literatür verileri ile benzerlik gösterdiği gözlemlendi [73, 135]. Diğer histolojik tipler; %11,4 sellüler varyant, %4,3 tip lezyonu, %4,3 perihiler varyant ve %12,4 kollapsing varyant olarak görüldü.

Çalışmamızdaki primer ve sekonder FSGS tanımlı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında; sekonder FSGS hasta grubunun anlamlı düzeyde daha ileri yaşta tanı aldığı ve yine sekonder FSGS grubunun vücut kitle indekslerinin daha yüksek olduğu görüldü. Sekonder FSGS grubunun, primer FSGS grubuna kıyasla, tanı sırasında 24 saat idrar protein miktarlarının anlamlı olarak daha

düşük olduğu, serum albümin seviyelerinin ise anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Bu bulgular primer ve sekonder FSGS ayırımında önemli belirteçler olarak tanı sırasında 24 saat idrar protein miktarı ve serum albümin düzeylerini işaret etmekte ve literatür verileri ile benzerlik göstermekte idi [10, 52, 76, 79].

Çalışmamızdaki primer FSGS hasta grubunda 41 hastanın 33'üne immünsüpresif tedavi verildiği görüldü. Tedavi başlanan 33 hastadan 26'sında başlangıç tedavisi olarak 1 mg/kg dozunda kortikosteroid tedavisi verildiği ve bu grupta %42,6 oranında tam yanıt ve %26,9 oranında kısmi yanıt alındığı, toplamda yanıt oranının (kısmi+tam yanıt) %69,2 olduğu görüldü. Saptanan tedaviye yanıt oranının literatür verileri (%50-%70 arasında değişen oranlarda) ile benzer olduğu görüldü [72, 157, 158].

Çalışmamızda primer FSGS olarak takip ve tedavi edilen 41 hastada tedavi yanıtı olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında; tedavi yanıtı olmayan grubun tanı sırasındaki 24 saat idrar protein miktarı anlamlı düzeyde yüksek bulundu ve literatür verileri ile benzerlik göstermekteydi [66, 72]. İki grubun biyopsi örneklerindeki histopatolojik özellikler karşılaştırıldığında; yanıtsız hasta grubunda sklerotik glomerül oranı ve tübülointerstisyel fibrozis oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da, literatür verileri ile benzer şekilde yüksek olduğu görüldü [66, 72].

Çalışmamızda tedavi yanıtını etkileyen en önemli parametrelerin proteinüri miktarı ve hemoglobin düşüklüğü olduğu gözlemlendi. Proteinürinin şiddeti prognoz açısından iyi bilinen bir parametre olmakla birlikte, hemoglobin düşüklüğü ile FSGS'de tedavi yanıtının ilişkisini gösteren çalışmaya rastlanmadı. Aneminin, doku oksijenizasyonunu azaltarak dokuda inflamatuvar yanıt, revaskülarizasyon ve fibrozis oluşmasına katkıda bulunabileceği kanısına varıldı. Uzun süreli aneminin, FSGS

lezyonları ve tübülointerstisyel fibrozis yapabileceği teorik olarak söylenebilirse de, literatürde bu konuda net bir yorumun bulunmadığı gözlendi. Bu çalışmanın ışığında yapılacak daha geniş seriler ile aneminin tedavi yanıtsızlığı risk faktörü veya sekonder FSGS etiyolojisinde etken olabileceği yönünde ileri araştırmaların gerekli olduğu düşünöldü.

6. REFERANSLAR

1. Ren, H., et al., *Treatment and prognosis of primary focal segmental glomerulosclerosis*. Contrib Nephrol, 2013. **181**: p. 109-18.
2. Deegens, J.K., et al., *Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis*. Kidney Int, 2008. **74**(12): p. 1568-76.
3. Liu, Y., et al., *Advanced therapeutics in focal and segmental glomerulosclerosis*. Nephrology (Carlton), 2018. **23 Suppl 4**: p. 57-61.
4. Fuiano, G., et al., *Serial morphometric analysis of sclerotic lesions in primary "focal" segmental glomerulosclerosis*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(1): p. 49-55.
5. Schwartz, M.M. and S.M. Korbet, *Primary focal segmental glomerulosclerosis: pathology, histological variants, and pathogenesis*. Am J Kidney Dis, 1993. **22**(6): p. 874-83.
6. D'Agati, V.D., et al., *Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(2): p. 368-82.
7. Kachurina, N., et al., *Novel unbiased assay for circulating podocyte-toxic factors associated with recurrent focal segmental glomerulosclerosis*. Am J Physiol Renal Physiol, 2016. **310**(10): p. F1148-56.
8. Kriz, W. and K.V. Lemley, *Mechanical challenges to the glomerular filtration barrier: adaptations and pathway to sclerosis*. Pediatr Nephrol, 2017. **32**(3): p. 405-417.
9. Sim, J.J., et al., *Distribution of Biopsy-Proven Presumed Primary Glomerulonephropathies in 2000-2011 Among a Racially and Ethnically Diverse US Population*. Am J Kidney Dis, 2016. **68**(4): p. 533-544.
10. Hommos, M.S., et al., *The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study*. Mayo Clin Proc, 2017. **92**(12): p. 1772-1781.
11. Rivera, F., et al., *Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain*. Kidney Int, 2004. **66**(3): p. 898-904.
12. Jin, B., et al., *The spectrum of biopsy-proven kidney diseases in elderly Chinese patients*. Nephrol Dial Transplant, 2014. **29**(12): p. 2251-9.
13. Glasscock, R.J., *Older adults with kidney disease-epidemiology and clinicopathologic correlations: a remarkable single-center survey*. Nephrol Dial Transplant, 2014. **29**(12): p. 2162-3.
14. Flegal, K.M., et al., *Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(1): p. 39-47.
15. Mokdad, A.H., et al., *The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998*. JAMA, 1999. **282**(16): p. 1519-22.
16. Stamler, J., *Epidemic obesity in the United States*. Arch Intern Med, 1993. **153**(9): p. 1040-4.
17. M Rossini, F., *Interpreting segmental glomerular sclerosis*, in *Current Diagnostic Pathology*. 2004. p. 1-10.
18. Vinai, M., P. Waber, and M.G. Seikaly, *Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review*. Pediatr Transplant, 2010. **14**(3): p. 314-25.
19. McCarthy, E.T., M. Sharma, and V.J. Savin, *Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(11): p. 2115-21.

20. Wei, C., et al., *Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis*. Nat Med, 2011. **17**(8): p. 952-60.
21. Jefferson, J.A. and S.J. Shankland, *Has the circulating permeability factor in primary FSGS been found?* Kidney Int, 2013. **84**(2): p. 235-8.
22. Huang, J., et al., *Plasma soluble urokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis*. Kidney Int, 2013. **84**(2): p. 366-72.
23. Franco Palacios, C.R., et al., *Urine but not serum soluble urokinase receptor (suPAR) may identify cases of recurrent FSGS in kidney transplant candidates*. Transplantation, 2013. **96**(4): p. 394-9.
24. Meijers, B., et al., *The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis*. Kidney Int, 2014. **85**(3): p. 636-40.
25. Sinha, A., et al., *Serum-soluble urokinase receptor levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children*. Kidney Int, 2014. **85**(3): p. 649-58.
26. Pollak, M.R., *The genetic basis of FSGS and steroid-resistant nephrosis*. Semin Nephrol, 2003. **23**(2): p. 141-6.
27. Gbadegesin, R., et al., *Mutational analysis of NPHS2 and WT1 in frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome*. Pediatr Nephrol, 2007. **22**(4): p. 509-13.
28. Gigante, M., et al., *CD2AP mutations are associated with sporadic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(6): p. 1858-64.
29. D'Agati, V.D., F.J. Kaskel, and R.J. Falk, *Focal segmental glomerulosclerosis*. N Engl J Med, 2011. **365**(25): p. 2398-411.
30. Barua, M., et al., *Mutations in the INF2 gene account for a significant proportion of familial but not sporadic focal and segmental glomerulosclerosis*. Kidney Int, 2013. **83**(2): p. 316-22.
31. Choi, H.J., et al., *Familial focal segmental glomerulosclerosis associated with an ACTN4 mutation and paternal germline mosaicism*. Am J Kidney Dis, 2008. **51**(5): p. 834-8.
32. Bock, M.E., et al., *Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and idiopathic FSGS in children: a single-center report*. Clin J Am Soc Nephrol, 2013. **8**(8): p. 1304-11.
33. D'Agati, V., *Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis*. Semin Nephrol, 2003. **23**(2): p. 117-34.
34. Markowitz, G.S., et al., *Treatment with IFN- α , β , or γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(4): p. 607-15.
35. Markowitz, G.S., et al., *Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(6): p. 1164-72.
36. Faul, C., et al., *The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A*. Nat Med, 2008. **14**(9): p. 931-8.
37. Meehan, S.M., et al., *De novo collapsing glomerulopathy in renal allografts*. Transplantation, 1998. **65**(9): p. 1192-7.
38. Hunley, T.E., et al., *Endothelin A receptor mediates functional but not structural damage in chronic cyclosporine nephrotoxicity*. J Am Soc Nephrol, 1995. **5**(9): p. 1718-23.
39. Fogo, A.B., *The targeted podocyte*. J Clin Invest, 2011. **121**(6): p. 2142-5.
40. Godel, M., et al., *Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice*. J Clin Invest, 2011. **121**(6): p. 2197-209.

41. Herlitz, L.C., et al., *Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(1): p. 163-72.
42. Cohen, A.H. and C.C. Nast, *HIV-associated nephropathy. A unique combined glomerular, tubular, and interstitial lesion*. Mod Pathol, 1988. **1**(2): p. 87-97.
43. Marras, D., et al., *Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy*. Nat Med, 2002. **8**(5): p. 522-6.
44. Kopp, J.B., et al., *APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(11): p. 2129-37.
45. Moudgil, A., et al., *Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy*. Kidney Int, 2001. **59**(6): p. 2126-33.
46. Hostetter, T.H., et al., *Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation*. Am J Physiol, 1981. **241**(1): p. F85-93.
47. Brenner, B.M., *Nephron adaptation to renal injury or ablation*. Am J Physiol, 1985. **249**(3 Pt 2): p. F324-37.
48. Chen, H.M., et al., *Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy*. Am J Kidney Dis, 2006. **48**(5): p. 772-9.
49. Rennke, H.G. and P.S. Klein, *Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis*. Am J Kidney Dis, 1989. **13**(6): p. 443-56.
50. Brenner, B.M., E.V. Lawler, and H.S. Mackenzie, *The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology*. Kidney Int, 1996. **49**(6): p. 1774-7.
51. Neuringer, J.R. and B.M. Brenner, *Hemodynamic theory of progressive renal disease: a 10-year update in brief review*. Am J Kidney Dis, 1993. **22**(1): p. 98-104.
52. Praga, M., et al., *Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration*. Am J Kidney Dis, 1999. **33**(1): p. 52-8.
53. Rood, I.M., J.K. Deegens, and J.F. Wetzels, *Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(3): p. 882-90.
54. Kriz, W. and K.V. Lemley, *A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD*. J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(2): p. 258-69.
55. Schnaper, H.W., *Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis*. Semin Nephrol, 2003. **23**(2): p. 183-93.
56. Dingli, D., et al., *Focal and segmental glomerulosclerosis and plasma cell proliferative disorders*. Am J Kidney Dis, 2005. **46**(2): p. 278-82.
57. Kriz, W., *The pathogenesis of 'classic' focal segmental glomerulosclerosis-lessons from rat models*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18 Suppl 6**: p. vi39-44.
58. Ghiggeri, G.M., et al., *Permeability plasma factors in nephrotic syndrome: more than one factor, more than one inhibitor*. Nephrol Dial Transplant, 2001. **16**(5): p. 882-5.
59. Daskalakis, N. and M.P. Winn, *Focal and segmental glomerulosclerosis: varying biologic mechanisms underlie a final histopathologic end point*. Semin Nephrol, 2006. **26**(2): p. 89-94.
60. Dijkman, H., et al., *The parietal epithelial cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis*. Kidney Int, 2005. **68**(4): p. 1562-72.
61. Harris, R.C. and E.G. Neilson, *Toward a unified theory of renal progression*. Annu Rev Med, 2006. **57**: p. 365-80.
62. Rodriguez-Iturbe, B., R.J. Johnson, and J. Herrera-Acosta, *Tubulointerstitial damage and progression of renal failure*. Kidney Int Suppl, 2005(99): p. S82-6.

63. Zoja, C., A. Benigni, and G. Remuzzi, *Cellular responses to protein overload: key event in renal disease progression*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2004. **13**(1): p. 31-7.
64. Anders, H.J., V. Vielhauer, and D. Schlondorff, *Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease*. Kidney Int, 2003. **63**(2): p. 401-15.
65. Bottinger, E.P. and M. Bitzer, *TGF-beta signaling in renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(10): p. 2600-10.
66. Alexopoulos, E., et al., *Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(9): p. 1348-56.
67. Liu, Y., *Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(1): p. 1-12.
68. Kronbichler, A., et al., *Immunologic Changes Implicated in the Pathogenesis of Focal Segmental Glomerulosclerosis*. Biomed Res Int, 2016. **2016**: p. 2150451.
69. De Vriese, A.S., et al., *Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(3): p. 759-774.
70. Chun, M.J., et al., *Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(8): p. 2169-77.
71. Pokhariyal, S., et al., *Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis*. J Nephrol, 2003. **16**(5): p. 691-6.
72. Rydel, J.J., et al., *Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment*. Am J Kidney Dis, 1995. **25**(4): p. 534-42.
73. Thomas, D.B., et al., *Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants*. Kidney Int, 2006. **69**(5): p. 920-6.
74. Sethi, S., et al., *Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations*. Clin Kidney J, 2014. **7**(6): p. 531-7.
75. Greenwood, A.M., et al., *Clinical presentation, treatment and outcome of focal segmental glomerulosclerosis in Far North Queensland Australian adults*. Nephrology (Carlton), 2017. **22**(7): p. 520-530.
76. Praga, M., et al., *Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis*. Nephrol Dial Transplant, 2001. **16**(9): p. 1790-8.
77. Perazella, M.A. and G.S. Markowitz, *Bisphosphonate nephrotoxicity*. Kidney Int, 2008. **74**(11): p. 1385-93.
78. Meehan, S.M., L. Kim, and A. Chang, *A spectrum of morphologic lesions of focal segmental glomerulosclerosis by Columbia criteria in human immunodeficiency virus infection*. Virchows Arch, 2012. **460**(4): p. 429-35.
79. Kambham, N., et al., *Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic*. Kidney Int, 2001. **59**(4): p. 1498-509.
80. Caridi, G., et al., *Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(12): p. 2742-6.
81. Ruf, R.G., et al., *Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(3): p. 722-32.
82. Lepori, N., et al., *Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults*. Clin Kidney J, 2018. **11**(2): p. 179-190.
83. Sadowski, C.E., et al., *A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome*. J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(6): p. 1279-89.

84. Trautmann, A., et al., *Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(10): p. 3055-3065.
85. Weins, A., et al., *Mutational and Biological Analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(12): p. 3694-701.
86. Merscher, S. and A. Fornoni, *Podocyte pathology and nephropathy - sphingolipids in glomerular diseases*. Front Endocrinol (Lausanne), 2014. **5**: p. 127.
87. Korbet, S.M., *Treatment of primary FSGS in adults*. J Am Soc Nephrol, 2012. **23**(11): p. 1769-76.
88. Habib, R., *Editorial: Focal glomerular sclerosis*. Kidney Int, 1973. **4**(6): p. 355-61.
89. Zhang, Y.M., et al., *Clinical Significance of IgM and C3 Glomerular Deposition in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. **11**(9): p. 1582-9.
90. Valeri, A., et al., *Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study*. Kidney Int, 1996. **50**(5): p. 1734-46.
91. Schwimmer, J.A., et al., *Collapsing glomerulopathy*. Semin Nephrol, 2003. **23**(2): p. 209-18.
92. Barisoni, L., et al., *The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(1): p. 51-61.
93. Smeets, B., et al., *Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(7): p. 1262-74.
94. Smeets, B., et al., *Tracing the origin of glomerular extracapillary lesions from parietal epithelial cells*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(12): p. 2604-15.
95. Ronconi, E., et al., *Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(2): p. 322-32.
96. Smeets, B., et al., *Renal progenitor cells contribute to hyperplastic lesions of podocytopathies and crescentic glomerulonephritis*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(12): p. 2593-603.
97. Stokes, M.B., et al., *Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum*. Kidney Int, 2004. **65**(5): p. 1690-702.
98. D'Agati, V.D., *The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2008. **17**(3): p. 271-81.
99. Stokes, M.B., et al., *Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features*. Kidney Int, 2006. **70**(10): p. 1783-92.
100. Vizjak, A., et al., *Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(11): p. 2237-44.
101. Markowitz, G.S., et al., *C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis*. Kidney Int, 2003. **64**(4): p. 1232-40.
102. Wyatt, C.M., P.E. Klotman, and V.D. D'Agati, *HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy*. Semin Nephrol, 2008. **28**(6): p. 513-22.
103. Richard J. Johnson MD *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. 2015.
104. Matalon, A., A. Valeri, and G.B. Appel, *Treatment of focal segmental glomerulosclerosis*. Semin Nephrol, 2000. **20**(3): p. 309-17.
105. Pei, Y., et al., *Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study*. Am J Med, 1987. **82**(5): p. 938-44.
106. Korbet, S.M., *Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis*. Kidney Int, 2002. **62**(6): p. 2301-10.

107. Ponticelli, C., et al., *Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis?* Am J Kidney Dis, 1999. **34**(4): p. 618-25.
108. KDIGO: *Clinical practice guidelines for glomerulonephritis*. 2012. p. 181-185.
109. Ponticelli, C. and P. Passerini, *Other immunosuppressive agents for focal segmental glomerulosclerosis*. Semin Nephrol, 2003. **23**(2): p. 242-8.
110. Tune, B.M., et al., *Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up*. Clin Nephrol, 1995. **43**(2): p. 84-8.
111. Cattran, D.C., et al., *A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis*. Kidney International, 1999. **56**(6): p. 2220-2226.
112. Lieberman, K.V. and A. Tejani, *A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children*. Journal of the American Society of Nephrology, 1996. **7**(1): p. 56-63.
113. Segarra, A., et al., *Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up*. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(4): p. 655-62.
114. Duncan, N., et al., *Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(12): p. 3062-7.
115. Cattran, D.C., et al., *Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis*. Clin Nephrol, 2004. **62**(6): p. 405-11.
116. Appel, A.S. and G.B. Appel, *An update on the use of mycophenolate mofetil in lupus nephritis and other primary glomerular diseases*. Nat Clin Pract Nephrol, 2009. **5**(3): p. 132-42.
117. Gipson, D.S., et al., *Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults*. Kidney Int, 2011. **80**(8): p. 868-78.
118. Tumlin, J.A., et al., *A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(1): p. 109-16.
119. Matalon, A., et al., *Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients*. Clin Nephrol, 2001. **56**(4): p. 271-8.
120. Hattori, M., et al., *A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children*. Am J Kidney Dis, 2003. **42**(6): p. 1121-30.
121. Fernandez-Fresnedo, G., et al., *Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(8): p. 1317-23.
122. Magnasco, A., et al., *Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome*. J Am Soc Nephrol, 2012. **23**(6): p. 1117-24.
123. Bomback, A.S., et al., *Treatment of resistant glomerular diseases with adrenocorticotrophic hormone gel: a prospective trial*. Am J Nephrol, 2012. **36**(1): p. 58-67.
124. Cho, M.E., et al., *Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. **2**(5): p. 906-13.
125. Vincenti, F., et al., *A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Fresolimumab in Patients With Steroid-Resistant Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis*. Kidney Int Rep, 2017. **2**(5): p. 800-810.
126. Stirling, C.M., et al., *Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units*. QJM, 2005. **98**(6): p. 443-9.
127. Aggarwal N, A.G., *Focal segmental glomerulosclerosis*. 5th Edition ed. Primer on Kidney Diseases ed. A. Greenberg. 2009. 165-170.

128. Troyanov, S., et al., *Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(4): p. 1061-8.
129. Howie, A.J., et al., *Evolution of nephrotic-associated focal segmental glomerulosclerosis and relation to the glomerular tip lesion*. Kidney Int, 2005. **67**(3): p. 987-1001.
130. D'Agati, V.D., et al., *Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes*. Clin J Am Soc Nephrol, 2013. **8**(3): p. 399-406.
131. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
132. *Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1968. **405**: p. 5-37.
133. Haas, M., et al., *Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997*. Am J Kidney Dis, 1997. **30**(5): p. 621-31.
134. Braden, G.L., et al., *Changing incidence of glomerular diseases in adults*. Am J Kidney Dis, 2000. **35**(5): p. 878-83.
135. Trivedi, M., et al., *The Spectrum of Focal Segmental Glomerulosclerosis from Eastern India: Is It Different?* Indian J Nephrol, 2018. **28**(3): p. 215-219.
136. D'Agati, V.D., *Podocyte Growing Pains in Adaptive FSGS*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(10): p. 2825-2827.
137. Buscher, A.K., et al., *Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome*. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. **11**(2): p. 245-53.
138. Allard, L., et al., *Treatment by immunoabsorption for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after paediatric kidney transplantation: a multicentre French cohort*. Nephrol Dial Transplant, 2018. **33**(6): p. 954-963.
139. Glasscock, R.J., et al., *Nephrotic syndrome redux*. Nephrol Dial Transplant, 2015. **30**(1): p. 12-7.
140. Chandra, P. and J.B. Kopp, *Viruses and collapsing glomerulopathy: a brief critical review*. Clin Kidney J, 2013. **6**(1): p. 1-5.
141. Lai, A.S. and K.N. Lai, *Viral nephropathy*. Nat Clin Pract Nephrol, 2006. **2**(5): p. 254-62.
142. Korbet, S.M., M.M. Schwartz, and E.J. Lewis, *Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy*. Am J Kidney Dis, 1994. **23**(6): p. 773-83.
143. Wehrmann, M., et al., *Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes*. Clin Nephrol, 1990. **33**(3): p. 115-22.
144. Velosa, J.A. and V.E. Torres, *Benefits and risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in steroid-resistant nephrotic syndrome*. Am J Kidney Dis, 1986. **8**(5): p. 345-50.
145. Korbet, S.M., *Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis*. Semin Nephrol, 2003. **23**(2): p. 219-28.
146. Korbet, S.M., *Primary focal segmental glomerulosclerosis*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(7): p. 1333-40.
147. Chitalia, V.C., et al., *Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation*. Kidney Int, 1999. **56**(6): p. 2236-42.
148. Kuriyama, S., et al., *Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients*. Nephron, 1997. **77**(2): p. 176-85.

149. Gouva, C., et al., *Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial*. *Kidney Int*, 2004. **66**(2): p. 753-60.
150. Rossert, J., M. Froissart, and C. Jacquot, *Anemia management and chronic renal failure progression*. *Kidney Int Suppl*, 2005(99): p. S76-81.
151. Rossert, J., B. Fouqueray, and J.J. Boffa, *Anemia management and the delay of chronic renal failure progression*. *J Am Soc Nephrol*, 2003. **14**(7 Suppl 2): p. S173-7.
152. Yuruk, K., et al., *Red blood cell transfusions and tissue oxygenation in anemic hematology outpatients*. *Transfusion*, 2012. **52**(3): p. 641-6.
153. Vincent, J.L., Y. Sakr, and C. Lelubre, *The future of observational research and randomized controlled trials in red blood cell transfusion medicine*. *Shock*, 2014. **41 Suppl 1**: p. 98-101.
154. Nangaku, M., *Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(1): p. 17-25.
155. Imtiyaz, H.Z. and M.C. Simon, *Hypoxia-inducible factors as essential regulators of inflammation*. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010. **345**: p. 105-20.
156. Xiong, A. and Y. Liu, *Targeting Hypoxia Inducible Factors-1alpha As a Novel Therapy in Fibrosis*. *Front Pharmacol*, 2017. **8**: p. 326.
157. Senthil Nayagam, L., et al., *Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study*. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. **23**(6): p. 1926-30.
158. Beer, A., G. Mayer, and A. Kronbichler, *Treatment Strategies of Adult Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review Focusing on the Last Two Decades*. *Biomed Res Int*, 2016. **2016**: p. 4192578.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Alper

Soyadı : Türkel

Doğum Yeri ve Tarihi : Kütahya, 1989

Eğitimi :

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Kütahya Nafi Güral Fen Lisesi (2003-2007)

Yabancı Dili : İngilizce