



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM
BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PRİMER FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ
HASTALARININ KLİNİK VERİLERİNİN VE TEDAVİLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nermin KARAKURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA DIŞKAPI
YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PRİMER FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ
HASTALARININ KLİNİK VERİLERİNİN VE
TEDAVİLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nermin KARAKURT

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Mehmet Deniz AYLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıŐmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım baŐta Prof. Dr. Mehmet Yıldız, Prof. Dr. Seyit İbrahim Akdağ, Prof. Dr. Göl Gürsoy, Prof. Dr. Murat Kekilli ve Doç. Dr. Selman Ünverdi olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez danışmanlığımı üstlenen Prof. Dr. Mehmet Deniz Aylı'ya ve tezimin her aşamasında desteğini ve bilgi birikimini esirgemeyen Doç. Dr. Ebru Gök Oğuz'a,

Yoğun iÇ temposuna rağmen mesleki alanda desteğinin yanı sıra her konuda ilgi, güler yüz ve manevi desteğini de esirgemeyen, etik ve insani duruşunu ve soruna odaklı akılcı yaklaşımını kendime örnek alacağım değerli başasistanım Uzm. Dr. Sanem Öztekin'e,

Birlikte alıŐtıđım uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemŐirelere ve yardımcı sağlık personeline,

Her zaman yanımda olan ve bana destek veren aileme teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Nermin KARAKURT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. FSGS ETYOLOJİ VE PATOGENEZ	3
2.2. FSGS KLİNİK.....	5
2.3. FSGS PATOLOJİ	5
2.4. FSGS SINIFLAMA	5
2.5. FSGS PROGNOZU	7
2.6. FSGS AYIRICI TANI	8
2.7. TEDAVİ.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ.....	14
3.2. ARAŞTIRMAYA KATILAN GÖNÜLLÜ / HASTA ARAŞTIRMA GRUBU	14
3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ	14
3.4. ARAŞTIRMANIN VERİ TOPLAMA ARACI	14
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI	15
3.6. VERİLERİN ANALİZİ - İSTATİSTİK	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇ	30
7. KAYNAKLAR	31
ÖZGEÇMİŞ.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Angiotensin converting enzyme

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ARB: Anjiotensin reseptör blokerleri

ATG: Anti-thymocyte globülin

CNI: Kalsinörin inhibitörleri

CsA: Siklosporin

DM: Diabetes mellitus

FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz

GFR: Glomerular filtration rate

HD: Hemodiyaliz

HDL: High density lipoprotein

Hgb: Hemoglobin

HIV: Human immunodeficiency virus

HT: Hipertansiyon

IgM: İmmünglobulin M

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KS: Kortikosteroid

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Low density lipoprotein

MMF: Mikofenolat mofetil

Plt: Platelet

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

RAS: Renin anjiotensin aldosteron sistem

SPSS: Statistical package for the social sciences

suPAR: Soluble urokinaz plasminogen activator protein

TNF: Tümör nekrozis faktör

WBC: White blood cell



TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	FSGS’de etyolojik sınıflandırma	4
Tablo 2:	FSGS’de ilerleyici böbrek hastalığı için risk faktörleri	8
Tablo 3:	Erişkinlerde FSGS’de nefrotik sendrom tanımları	10
Tablo 4:	Hastaların Tanı Anında Demografik Verileri ve Laboratuvar Özellikleri.....	17
Tablo 5:	Primer FSGS’li Hastaların Renal Biyopsi Histopatolojik Özellikleri	18
Tablo 6:	Primer FSGS’li Hastaların Tedavileri.....	18
Tablo 7:	Başlangıç İmmüsupresif Tedavi Seçeneklerinin Hastaların Demografik Verileri ve Laboratuvar Özellikleri ile Karşılaştırılması (0. Ay).....	19
Tablo 8:	Başlangıç İmmüsupresif Tedavi Seçeneklerinin Hastaların 6. ay Laboratuvar Özellikleri ile Karşılaştırılması.....	20
Tablo 9:	Başlangıç İmmüsupresif Tedavi Seçeneklerinin Hastaların 12. ay Laboratuvar Özellikleri ile Karşılaştırılması.....	21
Tablo 10:	İmmüsupresif Tedavilerin Yanıt Değerlendirme Açısından Kıyaslanması	22
Tablo 11:	Tüm Hastaların Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi.....	23
Tablo 12:	Remisyona Giren ve Girmeyen FSGS’li Hastaların 0. Ay Laboratuvar Özellikleri ile Karşılaştırılması.....	23

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Başlangıç tedavisi CNI+düşük doz KS ve sadece KS olan hastalarda remisyon oranları.....	22
---	----



ÖZET

Karakurt, N. Primer fokal segmental glomerüloskleroz hastalarının klinik verilerinin ve tedavilerinin retrospektif değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.

Amaç: Hastanemizdeki Primer Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS) tanılı hastaların klinik verilerini ve başlangıç immünsupresif tedavi (steroid ve kalsinörin inhibitörleri) yanıtlarını kendi içinde ve literatürdeki diğer verilerle karşılaştırmak; bilinen dışı klinik olup olmadığını saptayarak son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerinden biri olan FSGS'nin tanıda atlanmamasını sağlamak ve remisyon giren hastalarda bilinen remisyon kriterleri haricinde bilinmeyen kriterleri saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Haziran 2006 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında Nefroloji Polikliniğimizde en az 6 ay takipli ve takiplerinde böbrek biyopsi sonucu primer FSGS saptanan 47 hasta çalışmaya alındı. Hastaların verileri hasta dosyalarından ve hastane kayıt sisteminden elde edildi. Hastaların biyokimyasal testlerinin sonuçları, biyopsi sonuçları ve tedavileri değerlendirmeye alındı. Araştırmanın verileri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 47 primer FSGS'li hastanın yaş ortalaması 45,68 ($\pm 13,92$), erkek hasta sayısı 22 (%46,8) idi. Hastaların 15'inde (%31,9) hematüri tespit edildi. Ek hastalık olarak 25'inde (%53,2) hipertansiyon (HT), 11'inde (%23,4) diabetes mellitus (DM) mevcuttu. Hastaların genel laboratuvar ortalama değerleri incelendiğinde glukoz 113,65 ($\pm 47,29$) mg/dL, kreatinin 1,23 ($\pm 0,61$) mg/dL, GFR (glomerular filtration rate) 71,17 ($\pm 29,90$) mL/min/1.73m², albümin 3,36 ($\pm 0,83$) g/dL, proteinüri 5661,87 ($\pm 4095,93$) mg/gün saptandı. Hastaların renal biyopsileri histopatolojik özellikler açısından incelendiğinde; ortalama glomerül sayısı 20,53 ($\pm 13,23$), skleroz oranı %44,70, interstisyel fibrozis oranı %43, tübüler atrofi oranı

ise %40 saptandı. 47 hastanın 21'i (%44,6) sadece angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörü / anjiotensin reseptör blokeri (ARB), 7'si (%14,8) sadece kortikosteroid (KS), 6'sı (%12,7) öncesinde KS tedavisi almadan kalsinörin inhibitörü (CNI)+düşük doz KS, 13'ü (%27,6) ise öncesinde KS tedavisi aldıktan sonra CNI+düşük doz KS kullanmakta idi. Ortalama tedavi süresi 3 yıl olmak üzere KS ve CNI+düşük doz KS tedavisi verilen gruplar 0, 6 ve 12. ayda demografik (yaş, cinsiyet), laboratuvar (kreatinin, albümin, hematüri, vs) ve klinik özellikleri (DM, HT, KVH vs) ile karşılaştırıldı ve CNI+düşük doz KS alan grupta glukoz ve DM oranı daha yüksek saptandı, bunun dışında iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmadı. Birinci yılın sonunda CNI+düşük doz KS alan 6 hastanın 4'ünde (%66,7), KS alan 7 hastanın 6'sında (%85,7) remisyona saptandı ($p>0,05$). Tüm hastalara verilen tedaviler yanıt açısından değerlendirildiğinde 12. ayda hastaların 6'sında (12,8) tam remisyona, 27'sinde (57,4) parsiyel remisyona olduğu, 14'ünde (%29,8) remisyona girmediği saptandı. Remisyona giren 33 hasta ile remisyona girmeyen 14 hasta karşılaştırıldığında bazal laboratuvar bulguları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: FSGS tedavisiz bırakıldığında ya da tedavi ile remisyona elde edilemediğinde genellikle son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) progrese olup, hasta morbidite ve mortalitesini arttıran bir hastalıktır. Bu çalışmada kendi merkezimizin klinik ve tedavi verilerini elde ettik, verilerimizin literatür ile benzer ve farklı yönlerini gördük. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzu başlangıçta immünesupresif tedavi olarak steroid önermektedir. Biz çalışmamızda az sayıda hastada olsa da başlangıçta steroid tedavisi ve CNI tedavisini eşit etkinlikte bulduk. Primer FSGS'de steroid intoleransı olmadan ilk basamakta CNI verilebileceğini, ancak maliyet düşünülecek olursa KDIGO önerisi gibi ilk seçeneğin yine steroid olduğunu ve daha fazla sayıda hastaları içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: immünesupresyon, kortikosteroid, nefrotik sendrom, primer fokal segmental glomerüloskleroz, proteinüri, remisyona

ABSTRACT

Karakurt, N. Retrospective evaluation of clinical data and treatments of patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. Republic of Turkey, Health Sciences University Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Centre, Department of Internal Medicine, Dissertation, Ankara, 2018.

Aim: The aim of this study was to compare clinical data and responses to initial immunosuppressive therapy (steroid and calcineurin inhibitors) responses with itself and other data in the literature in patients diagnosed with primary Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) in our hospital; to determine whether there is an unknown clinical presence; to ensure that not missed the diagnosis of focal segmental glomerulosclerosis, which is one of the most common cause of end-stage renal disease and to determine the unknown criteria except for the known remission criteria in patients undergoing remission.

Material and Methods: Between June 2006 and August 2017, 47 patients who had primary focal segmental glomerulosclerosis after renal biopsy and followed up for at least 6 months in our Nephrology Outpatient Clinic were included in the study. Patient data were obtained from patient files and the hospital registry system. Results of biochemical tests, biopsy results and treatment of patients were evaluated. Data from the study were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) statistical package program.

Results: The mean age of the 47 primary FSGS patients included in the study was 45.68 (\pm 13.92) and the number of male patients was 22 (46.8%). Hematuria was detected in 15 (31.9%) of the patients. HT was present in 25 patients (53.2%) and DM was present in 11 patients (23.4%). When the mean laboratory values of the patients were examined, glucose was measured as 113,65 (\pm 47,29) mg/dL, creatinine 1,23 (\pm 0,61) mg/dL, GFR 71,17 (\pm 29,90) mL/min/1.73m², albumin 3.36 (\pm 0.83) g/dL, and proteinuria 5661.87 (\pm 4095.93) mg/day. When the renal biopsies of patients were examined in terms of histopathologic features; the mean number of

glomeruli was 20,53 (\pm 13,23), sclerosis rate 44,70%, interstitial fibrosis 43% and tubular atrophy 40%. 21 (44.6%) of 47 patients were using only ACE inhibitor / ARB, and 7 (14.8%) were only using corticosteroids (CS), 6 (12.7%) were using calcineurin inhibitor (CNI) and low dose CS without taking CS therapy, 13 (27.6%) were using CNI+low dose CS after taking CS treatment. The mean treatment duration was 3 years; the groups treated with CS and CNI+low dose CS were compared according to demographics (age, sex), laboratory values (creatinine, albumin, hematuria, etc.) and clinical characteristics (DM, HT, CVD) at 0, 6 and 12 months and in the CNI+low dose CS group, the glucose and DM ratios were higher, except that no statistically significant difference was found between the two groups. At the end of the first year, a remission was detected in 4 of 6 patients receiving CNI+low dose CS (66.7%) and in 6 of 7 patients receiving CS (85.7%) ($p>0,05$). When all the treatments were evaluated in terms of response, it was found that there were complete remission in 6 patients (12,8), partial remission in 27 patients (57,4), and no remission in 14 patients (29,8%) at 12 months. There were no differences in the baseline laboratory findings between 33 patients who underwent remission and 14 patients who did not undergo remission ($p>0,05$).

Conclusion: When FSGS is left untreated or remission can not be achieved with treatment, it is usually a progressed to end-stage renal disease (ESRD), which increases the morbidity and mortality of the patient. In this study, we obtained clinical and therapeutic data of our own center and observed similar and different aspects of our data with the literature. KDIGO guide suggests steroids as initial immunosuppressive therapy. In our study, although in a small number of patients, we found that initial steroid treatment and CNI treatment were equally effective. CNI can be given for primary FSGS as a first step treatment without steroid intolerance, but if cost is a important manner, we concluded that steroid is still the first option, just like the KDIGO recommendation, and it should be supported by studies involving a larger number of patients.

Key Words: corticosteroid, immunosupresion, nephrotic syndrome, primary focal segmental glomerulosclerosis, proteinuria, remission

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen glomerül hasarının ortak histolojik bulgusudur. Hastalığın erken dönemlerinde sadece bir kısım glomerül segmental olarak etkilenirken, diğer glomerüller normaldir. Hastalık ilerledikçe diffüz ve global glomerüloskleroz gelişmektedir [1, 2].

Fokal Segmental Glomerüloskeloz, primer (idiyopatik) FSGS ve sekonder FSGS olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflama sadece anlam bakımından değildir ve tedavi ile ilişkili etkileri vardır. İdiyopatik FSGS, sekonder FSGS'nin ayırt edilebilir diğer tüm nedenlerinin dışlanması olarak tanımlanır [3].

Tedavisiz veya tedaviye yanıt vermeyen primer FSGS'li hastaların çoğunda proteinüri miktarında artış ve böbrek yetmezliğine ilerleme söz konusudur. Genellikle tedaviye yanıtı olmayan olguların çoğunda 5-20 yılda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişir. FSGS primer glomerülo nefritler içinde SDBY'nin en sık nedenidir [1, 4].

Tedavi seçenekleri; kan basıncı kontrolü, angiotensin converting enzime (ACE) inhibitörü / anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), kortikosteroidler (KS), sitotoksik ilaçlar, kalsinörin inhibitörleri (CNI), mikofenolat mofetil gibi ilaçları içermektedir [5, 6]. 2012 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerülo nefrit Klinik Uygulama Kılavuzuna göre nefrotik sendrom kliniği olan primer FSGS'de kortikosteroid ve immünsupresif tedavi önerilmektedir.

Biz bu çalışmayla; primer FSGS tanılı hastaların klinik verilerini, tedavi yöntemlerini ve immünsupresif tedavi yanıtlarını kendi içinde ve literatürdeki diğer verilerle karşılaştırmayı hedefledik. 2006-2017 yılları arası renal biyopsi ile tanı alan 47 primer FSGS hastası retrospektif olarak değerlendirildi. En az 6 ay takipli hastalar alındı. FSGS'de KDIGO kılavuzuna göre başlangıç tedavisi olarak steroid önerilse de kliniğimizde çeşitli nedenlerle başlangıç tedavisinde CNI verilen hastalar ile steroid verilen hastaların tedavi yanıtlarını karşılaştırmayı hedefledik.

Primer FSGS'de tanı anında başvuru; hematüri, hipertansiyon (HT), glomerüler filtrasyon hızında düşme, hipoalbuminemi, asemptomatik proteinüri şeklinde olabilmektedir. Biz bu çalışma ile primer FSGS'li hastaların başvuru

kliniğini yüzde olarak belirleyip, bilinen dışı klinik olup olmadığını saptayarak SDBY'nin en sık nedenlerinden biri olan FSGS'nin tanıda atlanmamasını hedefledik.

İlk tanı konulduğunda nefrotik düzeyde proteinüri olması, böbrek yetmezliği; histopatolojik olarak tübülointerstisyel fibrozis olması; FSGS'nin seyri sırasında, kısmi veya tam iyileşmenin olmaması gibi bazı epidemiyolojik, klinik ve tanı anındaki histolojik bulguların FSGS'nin uzun dönemdeki seyrini belirlemede faydalı olabileceği belirtilmiştir [7-10].

Araştırmamızda remisyona giren ve girmeyen hastaların laboratuvar ve klinik özelliklerini ilişkilendirerek bilinen remiyon kriterleri haricinde bilinmeyen kriterleri saptamayı hedefledik. Sonuç olarak çalışmamızla merkezimizin primer FSGS klinik ve tedavi verilerini elde ederek verilerimizin literatürle benzer ve farklı yönlerini görmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FSGS ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Fokal segmental glomerüloskleroz, çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen glomerül hasarının ortak histolojik bulgusudur. Hastalığın erken dönemlerinde sadece bir kısım glomerül segmental olarak etkilenirken, diğer glomerüller normaldir. Hastalık ilerledikçe diffüz ve global glomerüloskleroz gelişmektedir [1, 2]. Yapılan böbrek biyopsilerinde en sık rastlanan glomerüler hasar tiplerinden birisidir [11, 12].

FSGS, primer veya çeşitli nedenlere bağlı sekonder olarak gelişebilir. Primer FSGS, sekonder FSGS'nin ayırt edilebilir diğer tüm nedenlerinin dışlanması olarak tanımlanır [3]. Primer FSGS erişkinlerde idiopatik glomerüler hastalıkların en yaygın sebeplerinden birisi haline gelmiştir. Primer FSGS sıklığı son 20-30 yılda artmıştır, idiopatik glomerüonefritleri değerlendirmek amacıyla biyopsi yapılan erişkin hastaların %20-25'ini oluşturmaktadır [13].

Podosit yapısındaki değişiklikler hastalığın temel ultrastrüktürel bulgusudur. Podositler glomerüler filtrasyon bariyerinin korunması için kritik öneme sahiptirler, proliferasyon yetenekleri yoktur. Podosit hasarına neden olan genetik mutasyonlar, dolaşan permeabilite faktörleri veya glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon gibi maladaptif durumlar, FSGS'nin patogenezinde sorumlu görünmektedir [14]. Primer FSGS'li hastaların çoğunda dolaşımdaki permeabilite faktörlerinin sonucu olarak glomerüler hücrelerde hasar meydana gelmektedir. Bu permeabilite faktörleri henüz net olarak belirlenememiştir [15]. Permeabilite artırıcı olarak soluble urokinaz plasminogen activator protein (suPAR), hemopeksin, vasküler endotelial büyüme faktörü, kardiyotropin benzeri sitokin-1 gibi çeşitli faktörler suçlanmaktadır [16]. SuPAR glikosil-phosphatidylinositol bağlantılı bir membran proteindir. Ürokinaz tipi plazminojen aktivatör, vitronektin veya integrinler gibi çeşitli ligandların bağlanmasında rol oynar. suPAR'ın podosit üzerindeki $\beta 3$ integrine bağlanarak aktive ettiği ve bunun da podosit morfolojisini ve fonksiyonunu bozduğu düşünülmektedir [17]. Plazma suPAR seviyesi gelecekteki kronik böbrek hastalığı ve mevcut kronik böbrek hastalığında GFR (glomerular filtration rate) düşüşü ile ilişkilidir [18].

Tablo 1: FSGS’de etyolojik sınıflandırma

<p>Primary (Idiopathic) FSGS Probably mediated by circulating/permeability factor(s)</p> <p>Secondary FSGS</p> <p>1. Familial/Genetic</p> <p>Mutations in nephrin (NPHS1) Mutations in podocin (NPHS2) Mutations in α-actinin 4 (ACTN4) Mutations in transient receptor potential cation channel (TRPC6) Mutations in Wilms tumor suppressor (WT1) Mutations in inverted formin-2 (INF2) Mutations in phospholipase C epsilon 1 (PLCE1) Risk alleles for apolipoprotein L1 (APOL1)</p> <p>2. Virus Associated</p> <p>HIV-1 (“HIV-associated nephropathy”) Parvovirus B19 Simian virus 40 (SV40) Cytomegalovirus (CMV)</p> <p>3. Drug Induced</p> <p>Heroin (“heroin-nephropathy”) Interferon Lithium</p>	<p>Pamidronate Sirolimus Anabolic steroids</p> <p>4. Mediated by Adaptive Structural-Functional Responses</p> <p>Reduced renal mass Oligomeganephronia Very low birth weight Unilateral renal agenesis Renal dysplasia Reflux nephropathy Sequela to cortical necrosis Surgical renal ablation Chronic allograft nephropathy Any advanced renal disease with reduction in functioning nephrons Initially normal renal mass Hypertension Atheroemboli or other acute vaso-occlusive processes Obesity Increased lean body mass Cyanotic congenital heart disease Sickle cell anemia</p>
---	---

Erişkinlerde, steroide dirençli FSGS vakalarında bile, genetik test yapılmasını destekleyen yeterli veri yoktur. FSGS’de aile öyküsü yoksa NPHS1 (nefrin), NPHS2 (podosin), alfa-aktinin-4, CD2AP ve TRPC-6 mutasyonları ancak erişkin FSGS olgularının %0-3’ünde saptanmaktadır [19].

2.2. FSGS KLİNİK

Primer FSGS'li hastaların çoğu asemptomatik proteinüri veya nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkmaktadır [8, 20]. Nefrotik sendrom erişkin hastaların %50-70'inde görülür. Ödem en sık saptanan bulgudur. Tanı anında bu hastaların %30-50'sinde hipertansiyon, %25-75'inde mikroskopik hematüri ve %20-30'unda GFR'de düşüş mevcuttur [8]. Kompleman düzeyleri ve diğer serolojik testler normaldir. İdrarla protein atılımı 1-30 g/gün olabilir. Proteinüri non selektiftir. Bazı hastalarda fonksiyonel tübül ve glomerül hasarını gösteren glukozüri, amino asidüri, fosfatüri veya konsantrasyon bozukluğu görülebilir.

Sekonder FSGS'li hastalarda proteinüri sıklıkla nefrotik düzeyde değildir, serum albümin düzeyi normaldir ve periferik ödem genellikle görülmez [16].

İlk tanı konulduğunda nefrotik düzeyde proteinüri olması, böbrek yetmezliği; histopatolojik olarak tübülointerstisyel fibrozis olması; FSGS'nin seyri sırasında, kısmi veya tam iyileşmenin olmaması gibi bazı epidemiyolojik, klinik ve tanı anındaki histolojik bulguların FSGS'nin uzun dönemdeki seyrini belirlemede faydalı olabileceği belirtilmiştir [7-10].

2.3. FSGS PATOLOJİ

Erken dönemde özellikle kortikomedüller bölgede bulunan glomerüllerde tutulum başlar. Segmental sklerotik lezyonlar içerisinde skleroz ile birlikte köpük hücreleri ve hyalinizasyon görülebilir. Tübülointerstisyel alanda hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak tübüler atrofi ve fibrozis görülür [3].

Spesifik bir immün birikim paterni yoktur. Normal görünümlü glomerüllerde mezengial immünglobulin M (IgM) birikimi, sklerotik glomerüllerde IgM ve C3 birikimi nonspesifik olarak görülebilir.

Elektron mikroskopisinde köpüksü makrofajlar, lipid damlacıkları ve elektron dens depozitler görülebilir. Podositlerin ayakları çıkıntılarında silinmeler görülebilir.

2.4. FSGS SINIFLAMA

Fokal Segmental Glomerüloskeloz, primer (idiyopatik) FSGS ve sekonder FSGS olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflama sadece anlam bakımından değildir ve

tedavi ile ilişkili etkileri vardır. İdiyopatik FSGS, sekonder FSGS'nin ayırt edilebilir diğer tüm nedenlerinin dışlanması olarak tanımlanır.

Sekonder FSGS'deki glomerüloskleroz; glomerüller hipertrofi ve hiperfiltrasyona adaptif cevap nedeniyle, lupus nefritinin iyileşmiş lezyonları ya da vaskülit gibi nedenlere bağlı oluşmuş skarlar sonucu, diğer glomerüller patolojilere bağlı veya podositlere direkt toksik hasar sonucu meydana gelebilir. Biyopsi örneklerinde tipik olarak glomerülomegali, perihiler segmental skleroz ve hyalinoz lezyonları görülür.

Sekonder FSGS formlarının çoğunda immünfloresan değişiklikler primer FSGS'dekine benzer iken, elektron mikroskopisinde ayaksı çıkıntı füzyonunun derecesi genelde daha hafiftir ve toplam glomerüller kapiller yüzey alanının %50'sinden daha azını etkiler.

Sekonder FSGS'yi primer FSGS'den ayırt etmek önemlidir. Çünkü tedavi glukokortikoidler veya immünsupresifler yerine düşük protein/düşük tuzlu diyet, kan basıncının renin anjiyotensin sistem blokerleri ile regülasyonu gibi konservatif tedavilerden ibarettir [14].

Obezite, son yıllarda sıklığı artan güncel ve FSGS ile ilgili önemli bir unsurdur. Ancak kişinin ağırlığı tek başına sorumlu faktör değildir ve kolaylaştırıcı başka mekanizmaların varlığı düşünülmektedir. Obezite ile ilişkili FSGS lezyonu olan bir hastada, nefrotik sendromun diğer özellikleri olmadan, tipik subnefrotik veya nefrotik düzeyde proteinüri ortaya çıkar [21, 22]. Başlangıçta değişiklikler adaptif iken; ortaya çıkan hiperfiltrasyon ve artmış glomerüller basınç zamanla maladaptif olur ve sonuçta ilerleyici glomerüller hasar ve skleroz meydana gelir [16].

FSGS ışık mikroskopik bulgular esas alınarak morfolojik varyantlara ayrılır [23].

1. Klasik FSGS (Başka şekilde belirtilmemiş FSGS): FSGS'nin genel formudur. Diğer histolojik varyantların dışlanması gerekir. Glomerüller kapillerler, sıklıkla hyalinoz gösteren asellüler matriks materyali ve endokapiller köpük hücreleri ile segmental olarak tıkanmıştır [24].
2. Perihiler varyant: Segmental lezyonlarla glomerülün %50'sinden fazlasını etkileyen perihiler hyalinoz ve skleroz olarak tanımlanır [25]. Segmental

lezyonlar daha çok perihiler podositlerde bulunma eğilimindedir ve sıklıkla hipertrofik glomerülleri etkiler.

3. Sellüler varyant: Fokal proliferatif glomerülo nefrit formunu taklit edebilen fokal ve segmental endokapiller hipersellülarite ile karakterizedir [26]. Glomerüler kapiller köpük hücreleri, karyoreksik yıkıntılar, infiltrasyon ve lökositler ve hyalen içeren endokapiller hipersellülarite ile segmental olarak tıkanmıştır.
4. Kollapsing varyant: Kapiller yumak oblitere olmuştur ve çevresindeki epitel hücrelerinde hipertrofi ile hiperplazi mevcuttur. Epitel proliferasyonu kresenti taklit eder. Prognozu en kötü morfolojik tiptir. Literatürde bildirilen olguların önemli bir kısmı Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile enfektir [16]. Tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, interstisyel ödem ve inflamasyonu içeren belirgin tübülointerstisyel hastalık vardır. Sık görülen ayırt edici özelliği, gevşek proteinöz silendirler içeren mikrokistler oluşturan genişlemiş tübüllerin varlığıdır [24].
5. Tepe (Tip) varyant: Glomerülde proksimal tübülün orijinine yakın dış %25'ini (tepe bölgesini) etkileyen en az bir segmental lezyonun varlığı ile tanımlanır. Literatürde steroid tedavisine iyi yanıt verdiği bildirilmektedir.

2.5. FSGS PROGNOZU

Tedavisiz veya tedaviye yanıt vermeyen primer FSGS'li hastaların çoğunda proteinüri miktarında artış ve böbrek yetmezliğine ilerleme söz konusudur. Hastaların sadece %5-25 gibi az bir kısmında proteinüride spontan remisyon gözlenir [7]. İdiopatik FSGS'li olguların çoğunda hastalığın doğal seyri uzundur, tam remisyon olanlarda bile hastalık nüksü %40'lara kadar çıkabilir [19]. Genellikle tedaviye yanıtız olguların çoğunda 5-20 yılda SDBY gelişir. FSGS primer glomerülo nefritler içinde SDBY'nin en sık nedenidir [1, 4]. Kortikosteroid ve immünesupresif tedaviye direnç, SDBY'nin en güçlü öngörücüsü olarak kabul edilmektedir [27, 28].

Günümüzde yeni çıkan immünespresif ajanların kullanımı ve uzun süreli tedaviler sonucunda, tedavi yanıt oranları %70'lere ulaşmıştır ve prognozda düzelme olduğu görülmüştür [16].

Tanı sırasındaki bazı epidemiyolojik, klinik ve histolojik bulgular FSGS'li hastaların uzun süreli seyrini tahmin etmede yardımcıdır [8, 20, 29-31] (Tablo 2).

Tablo 2: FSGS'de ilerleyici böbrek hastalığı için risk faktörleri

Biyopsi sırasında klinik özellikler: <ul style="list-style-type: none">- Nefrotik sınırdaki proteinüri veya masif proteinüri- Yüksek serum kreatinin düzeyi- Siyah ırk
Biyopsi sırasında histopatolojik özellikler <ul style="list-style-type: none">- Kollapsing varyant- Tübülointerstisyel fibrozis
FSGS'nin seyri sırasındaki klinik özellikler <ul style="list-style-type: none">- Kısmi veya tam remisyon elde edilememesi

Tedaviye yanıtız ve masif proteinürisi (>10 g/gün) olan hastalarda prognoz daha kötüdür, hastaların çoğu beş yıl içinde SDBY'ye ilerler [32].

Başvuru sırasında ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda proteinüri derecesinden bağımsız olarak prognoz kötüdür. Tedaviye cevap daha azdır.

Proteinüri ve nefrotik sendromda remisyon gözlenen hastalarda renal sağ kalım çok daha iyidir [9, 33].

2.6. FSGS AYIRICI TANI

Serolojik testleri negatif olan glomerüler patolojilerde veya nefrotik sendromun olduğu durumlarda FSGS ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Hematüri, hipertansiyon ve GFR'de azalma ayırıcı tanı için yeterli değildir, sadece böbrek biyopsisi tanıyı aydınlatır [24]. FSGS'de tanımlayıcı lezyonların fokal olması nedeniyle yirmiden fazla glomerül içeren biyopsi örnekleri daha faydalıdır. Ayrıca erken dönemde derin jukstamedüller glomerüllerde tutulum olduğu için derin alınmayan biyopsilerde lezyonlu glomerüller tespit edilemeyebilir.

Primer FSGS tanısı için ailesel FSGS, HIV'e bağı nefropati, intrarenal vazodilatasyon, artmış glomerüler kapiller basınç ve yapısal-fonksiyonel adaptasyonlara bağı sekonder FSGS formlarının ekarte edilmesi gerekir. Genelde yapısal-fonksiyonel adaptif FSGS formlarının çoğunda idiopatik FSGS'ye göre proteinürinin düzeyi daha düşük, hipoalbüminemi sıklığı daha az ve biyopside ayakısı çıkıntı silinmesinin derecesi daha hafiftir. FSGS aile öyküsü olanlarda ve 25 yaş altı hastalarda podosin veya diğere mutasyonları değerlendirmek için tarama yapılması yararlı olabilir [24].

2.7. TEDAVİ

Tedavi öncesi primer ve sekonder FSGS ayrımı yapılmalı ve kötü prognostik faktörler belirlenmelidir. Proteinüri miktarı 0.5-2 g/gün olan hastalarda agresif tedaviden kaçınılıp ACE inhibitörü, ARB ve statin kullanımı gibi konvansiyonel tedaviler önerilirken; nefrotik düzeyde proteinüri, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve biyopside tübülointerstisyel hasar varlığında agresif tedavi önerilmektedir. Tedavinin amacı; tam veya parsiyel remisyon sağlamak, SDBY gelişmesini önlemek veya geciktirmektir. Tedavi seçenekleri; kan basıncı kontrolü, renin anjiotensin aldosteron sistem (RAS) blokajı (ACE inhibitörü / ARB), lipid düşürücü ajanlar ve bunların yanında kortikosteroidler, sitotoksik ilaçlar (siklofosfamid ve klorambusil), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus), mikofenolat mofetil, rituximab, adrenokortikotropik hormon, vitamin E, perfloxacin, plazmaferez ve immünoadsorbsiyonu içermektedir [1, 5, 6].

2012 KDIGO Glomerülonefrit Klinik Uygulama Kılavuzuna göre nefrotik sendrom kliniğı olan primer FSGS'de kortikosteroid ve immünsupresif tedavi önerilmektedir. Sekonder FSGS'de kortikosteroid veya immünsupresif tedaviyi önermek için kanıt yoktur [19].

Tablo 3: Erişkinlerde FSGS’de nefrotik sendrom tanımları

Sınıflama	Tanım
Tam remisyon	Proteinüride azalma <0.3 g/gün veya iPKO <300 mg/gr (<30 mg/mmol) ve normal serum kreatinini ve serum albümin >3.5 g/dL(35 g/L)
Kısmi remisyon	Proteinüride azalma 0.3-3.5 g/gün [veya iPKO 300–3500 mg/g (30–350 mg/mmol)] ve kararlı serum kreatinini (kreatinin değişimi <%25) veya proteinüride azalma 0.3-3.5 g/gün [veya iPKO 300–3500 mg/g (30–350 mg/mmol)] ve başlangıca göre %50’den fazla azalma ve stabil serum kreatinini (kreatinin değişimi <%25)
Nüks	Tam remisyondan sonra proteinürinin >3.5 g/gün veya iPKO>3500 mg/g (>350 mg/mmol) olmasıdır.
Sık nüks	Erişkinde tanımlanmamıştır.
Steroid bağımlı	Kortikosteroid tedavisinin kesilme sürecinde veya kesilmesinden sonra 2 hafta içinde gelişen nüksün iki kez gerçekleşmesi
Steroid dirençli	4 aydan uzun süreli, 1 mg/kg/gün veya 2 mg/kg (günaşırı) prednizon kullanımına rağmen proteinürinin sebat etmesi

iPKO: spot idrar protein/kreatinin oranı.

Glukokortikoidler:

Son zamanlardaki çalışmalarda 6 aydan uzun süreli kortikosteroid kullanımı ile daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Başlangıç steroid tedavisi, 1 mg/kg/gün (maksimum 80 mg/gün) prednizon ile başlamak ve tedavi cevabına göre

4-16 hafta devam etmektedir. Daha sonra doz azaltılır [34]. Steroid tedavinin optimal süresi bilinmemektedir. Birçok çalışmada en az 6 ay tedavi önerilmektedir [35, 36]. Tam remisyon olmadığında bu süre 12 ay veya daha fazla olabilir [37].

Prednizon tedavisine başlama zamanı tartışmalıdır. Spontan remisyon oranları %5-23 arasında bildirilmiştir. Spontan remisyonların, renal fonksiyonları korunmuş, tip lezyonu olan ve düşük düzeyde proteinürisi olan hastalarda olması daha muhtemeldir [38]. RAS blokajı ve diğer konservatif yaklaşımlarla spontan remisyon görülürse prednizon tedavisi geciktirilebilir, ancak bu yaklaşımı değerlendiren, risklerini ve faydalarını sistematik olarak inceleyen çalışma yoktur [19].

Kontrolsüz diabetes mellitus (DM), psikiyatrik durumlar, şiddetli osteoporoz gibi kortikosteroid için rölatif kontrendikasyonların varlığında ya da steroid intoleransında diğer immünsupresif tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Kalsinörün inhibitörleri:

FSGS'nin tedavisinde kalsinörün inhibitörleri endikasyonu, immün sistem aktivasyonu sonucu podosit lezyonu olduğu hipotezine dayanmaktadır. Steroid toksisitesi olan hastalarda, sık relaps meydana gelenlerde, steroid bağımlı veya dirençli olgularda CNI kullanılabilir [39, 40].

Siklosporin 2-4 mg/kg/gün (iki doz halinde) olarak başlanmalıdır ve hedef ilaç düzeyi 100-175 ng/ml olacak şekilde doz ayarlanmalıdır [41]. Tedavi en az 6 ay sürdürülmelidir. Bu süre sonunda eğer remisyon elde edilemezse hasta siklosporin dirençli olarak kabul edilmeli ve tedavi sonlandırılmalıdır. Hastaların yaklaşık %60-70'inde tam veya kısmi remisyon sağlanır. Tam veya kısmi remisyon sağlandıktan sonra tedaviye minimum 12 ay daha devam edilir ve daha sonra doz azaltılarak kesilir. Tek başına steroid tedavisi ile kıyaslandığında steroid ve siklosporin kombinasyonunun daha etkili olduğu gösterilmiştir. Nefrotoksisite nedeniyle GRF<60 ml/dk olan hastalarda CNI kullanımı tavsiye edilmemektedir [16].

Takrolimus 0,1 mg/kg/gün dozunda başlanmalı ve hedef ilaç düzeyi 5-10 ng/ml olacak şekilde doz ayarlanmalıdır [41]. Siklosporine direnç gösteren ya da ilacı tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir. Nefrotoksiktir ve diyabetojenik potansiyeli mevcuttur.

Mikofenolat mofetil:

Mikofenolat mofetil (MMF) pürin sentezini inhibe ederek etki gösteren antimetabolit bir ilaçtır. Siklosporine göre daha az yan etkileri vardır ve nefrotoksik değildir. Steroid veya siklosporin tedavisi sonrası dirençli olan olgularda veya bu ajanların toksisitesini azaltmada tercih edilebilir. Bu hastalarda genellikle MMF ve yüksek doz deksametazon tedavisi önerilir [42].

Alkilleyici ve sitotoksik ilaçlar:

Bu ilaçlar ilk tedavi seçeneği olmasa da, steroidler, kalsinörin inhibitörleri veya MMF tedavisine dirençli veya renal / ekstrarenal toksisite riski nedeniyle kullanılmayan FSGS hastalarının tedavisinde tercih edilebilir.

Rituximab:

Rituximab tedavisinin etkinliği steroid bağımlı hastalarla sınırlı görünmektedir [16].

Adrenokortikotropik hormon (ACTH):

Steroid bağımlı ya da steroid dirençli FSGS tanılı hastalarda ACTH tedavisi denenebilir [43].

Aferez:

Dolaşımda bulunan, geri dönüşümsüz podosit hasarına neden olan ve membran filtrasyonunu bozan permeabilite faktörünün uzaklaştırılması amacıyla, transplantasyon sonrası tekrarlayan FSGS'li olgularda faydalı olabileceği saptanmıştır.

LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) aferezin, steroide dirençli primer FSGS hastalarında okside olmuş LDL ve inflamatuvar sitokinleri azaltarak ve hiperkoagülabilitede iyileşmeye neden olarak faydalı olduğu gösterilmiştir [44].

Gelecekteki tedaviler:

Antifibrotik: Adalimumab (anti TNF antikor), Rosiglitazon

Galaktoz: Podosit glikokaliksindeki galaktoza bağlanmasını bloke eder.

Podosit stem cell: Kemik iliği

Retinoik asit

Nefrotik düzeyde proteinürisi olmayanlar: Agresif immünsupresif tedavi önerilmemektedir. Kan basıncı kontrolü, RAS blokajı ve statin önerilmektedir. Sekonder FSGS formlarında öncelikle altta yatan primer hastalığın tedavisi gerekmektedir.

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan ve daha önce tedavi edilmemiş hastalar: Glukokortikoid toksisitesi açısından risk faktörü yoksa ya da 70 yaş altında ise ilk seçenek tedavi oral glukokortikoidlerdir. Alternatif olarak tek başına kalsinörin inhibitörleri ya da düşük doz glukokortikoid ile kombine CNI verilebilir.

Transplantasyon:

İdiopatik FSGS, transplante böbrekte şiddetli proteinüri ve nefrotik sendrom şeklinde tekrarlayabilir [4, 33, 45, 46]. FSGS'ye bağlı SDBY gelişen hastaların yaklaşık %30'unda transplantasyon sonrası FSGS tekrarlar [16]. Allogreftte tekrarlama, transplantasyondan hemen sonra ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir. Hastalar proteinüri açısından takip edilmeli, takiplerde proteinüri >1 g/gün saptanırsa biyopsi yapılmalıdır. Tekrarlamaya eşlik eden proteinüriyi remisyona sokmak için plazma değişimi başarıyla kullanılmıştır, fakat sonuçlar çocuklarda erişkinlerden daha iyidir [47].

FSGS nüksü için risk faktörleri; genç alıcı, yaşlı donör, canlıdan nakil, önceki nakilde FSGS nüksüne bağlı greft kaybı, nativ FSGS hastalığının hızlı SDBY'ye ilerlemesi, nativ böbrek biyopsisinde mezengial proliferasyon olmasıdır.

FSGS nüksünü engelleme ve tedavi:

Nakil öncesi plazmaferez, anti-thymocyte globülin (ATG) veya rituximab indüksiyonu verilir. İmmünsupresif tedavilerin FSGS nüksünü önlemede birbirlerine üstünlükleri henüz gösterilmemiştir. Nüks FSGS tedavisi için ise, RAS blokajına rağmen ilk yıl içinde ciddi proteinürisi olanlarda plazmaferez, yüksek doz siklosporin, siklofosfamid ve rituximab kullanılabilir [16].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ

Araştırma Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde yapılmıştır. Hastaların mevcut tetkiklerine ilave bir tetkik yapılmamıştır. Hastaların rutin tedavilerine müdahale edilmemiştir. Tanı, tedavi ve takip sürecinde yapılan rutin testler hasta dosyalarından taranıp bilgileri kayıt edilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMAYA KATILAN GÖNÜLLÜ / HASTA ARAŞTIRMA GRUBU

Çalışmaya Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği/Polikliniğinde takipli 47 hasta dahil edilmiştir.

Hastalar İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- 1- Çalışma Nefroloji Polikliniğimizde 1 Haziran 2006 – 1 Ağustos 2017 tarihleri arasında en az 6 ay takipli ve takiplerinde böbrek biyopsi sonucu primer FSGS saptanan 47 hasta alınarak gerçekleştirildi.
- 2- Bilgilendirilmiş onam formu imzalayan olgular çalışmaya dahil edildi.

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Retrospektif Gözlemsel Araştırma

3.4. ARAŞTIRMANIN VERİ TOPLAMA ARACI

Araştırma sürecinde hastaların verileri hasta dosyalarından ve hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir.

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI

Hastalardan çalışmaya yönelik herhangi bir ek tetkik istenmemiştir. Hastaların rutin hastane işleyişi içerisinde yapılmış olan biyokimyasal test sonuçları hasta dosyalarından taburculuk sonrası taranarak veriler oluşturulmuştur. Hastaların rutin kan tetkikleri haricinde herhangi bir ek biyokimyasal test yapılmamıştır.

Hastalarda tedavi yanıtı değerlendirilirken parsiyel remisyon, proteinüride azalma 0.3-3.5 g/gün [veya spot idrar protein/kreatinin oranı 300–3500 mg/g (30-350 mg/mmol)] ve kararlı serum kreatinini (kreatinin değişimi <%25) veya proteinüride azalma 0.3-3.5 g/gün [veya spot idrar protein/kreatinin oranı 300-3500 mg/g (30-350 mg/mmol)] ve başlangıca göre %50'den fazla azalma ve stabil serum kreatinini (kreatinin değişimi <%25); tam remisyon ise proteinüride azalma <0.3 g/gün veya spot idrar protein/kreatinin oranı <300 mg/gr (<30 mg/mmol) ve normal serum kreatinini ve serum albümin >3.5 g/dL (35 g/L) olarak KDIGO 2012 glomerülonefrit kılavuzuna uygun olarak kabul edildi.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ - İSTATİSTİK

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 programına yüklenerek analiz edildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik niceliksel verilerin gösteriminde ortalama, standart sapma (ss); niteliksel verilerin gösteriminde ise olgu sayısı (n) ve yüzdeler dilim (%) kullanıldı. Parametrik verilerin analizinde Student t testi, non parametrik verilerin analizinde Mann Whitney U, niteliksel verilerin analizinde pearson kare testleri kullanıldı, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 47 primer FSGS'li hasta dahil edildi. Hastaların demografik özelliklerine bakacak olursak (Tablo 4); 47 hastanın yaş ortalaması 45,68 ($\pm 13,92$) idi. Erkek hasta sayısı 22 (%46,8) idi. Hastaların 15'inde (%31,9) hematüri tespit edildi. Ek hastalık olarak hastaların 25'inde (%53,2) HT, 11'inde (%23,4) DM, 2'sinde (%4,3) kardiyovasküler hastalık (KVH) mevcuttu. Tüm hastalardan sadece 2'si (%4,3) hemodiyaliz (HD) programında idi. Ortalama hastalık süresi 3,38 ($\pm 2,40$) yıl idi. Hastaların genel laboratuvar ortalama değerleri incelendiğinde glukoz 113,65 ($\pm 47,29$) mg/dL, üre 51,04 ($\pm 34,22$) mg/dL, kreatinin 1,23 ($\pm 0,61$) mg/dL, GFR 71,17 ($\pm 29,90$) mL/min/1.73m², ürik asit 6,73 ($\pm 1,91$) mg/dL, sodyum 138,55 ($\pm 4,45$) mEq/L, potasyum 4,25 ($\pm 0,39$) mEq/L, kalsiyum 8,66 ($\pm 1,07$) mg/dL, fosfor 3,74 ($\pm 0,68$) mg/dL, total protein 6,14 ($\pm 1,39$) g/dL, albümin 3,36 ($\pm 0,83$) g/dL, proteinüri 5661,87 ($\pm 4095,93$) mg/gün, kolesterol 265,76 ($\pm 115,92$) mg/dL, LDL 171,34 ($\pm 81,42$) mg/dL, HDL (high density lipoprotein) 51,78 ($\pm 15,25$) mg/dL, trigliserid 373,29 ($\pm 217,00$) mg/dL, WBC (white blood cell) 8,31 ($\pm 2,53$) 10³/ μ L, Hgb (hemoglobin) 13,00 ($\pm 2,02$) g/dL, plt (platelet) 281,27 ($\pm 77,02$) 10³/ μ L olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların Tanı Anında Demografik Verileri ve Laboratuvar Özellikleri

	n (ss veya %)
Yaş (yıl, ss)	45,68 (±13,92)
Cinsiyet (erkek, n, %)	22 (%46,8)
Hematüri varlığı (n, %)	15 (%31,9)
HT varlığı (n, %)	25 (%53,2)
DM varlığı (n, %)	11 (%23,4)
KVH varlığı (n, %)	2 (%4,3)
HD (n, %)	2 (%4,3)
Hastalık süresi (yıl, ss)	3,38 (±2,40)
Glukoz (mg/dL, ss)	113,65 (±47,29)
Üre (mg/dL)	51,04 (±34,22)
Kreatinin (mg/dL, ss)	1,23 (±0,61)
GFR (mL/min/1.73m ²)	71,17 (±29,90)
Ürik asit (mg/dL)	6,73 (±1,91)
Sodyum (mEq/L)	138,55 (±4,45)
Potasyum (mEq/L)	4,25 (±0,39)
Kalsiyum (mg/dL)	8,66 (±1,07)
Fosfor (mg/dL)	3,74 (±0,68)
Total protein (g/dL, ss)	6,14 (±1,39)
Albümin (g/dL, ss)	3,36 (±0,83)
Proteinüri (mg/gün, ss)	5661,87 (±4095,93)
Kolesterol (mg/dL)	265,76 (±115,92)
LDL (mg/dL)	171,34 (±81,42)
HDL (mg/dL)	51,78 (±15,25)
Trigliserid (mg/dL)	373,29 (±217,00)
WBC (10 ³ /μL)	8,31 (±2,53)
Hgb (g/dL)	13,00 (±2,02)
Plt (10 ³ /μL)	281,27 (±77,02)

Primer FSGS'li hastaların renal biyopsileri histopatolojik özellikler açısından incelendiğinde; ortalama glomerül sayısı 20,53 ($\pm 13,23$), skleroz oranı %44,70, interstisyel fibrozis oranı %43, tübüler atrofi oranı ise %40 saptandı (Tablo 5).

Tablo 5: Primer FSGS'li Hastaların Renal Biyopsi Histopatolojik Özellikleri

	n veya %
Glomerül sayısı (n)	20,53 ($\pm 13,23$)
Skleroz oranı (%)	44,70
İnterstisyel fibrozis varlığı (%)	43
Tübüler atrofi (%)	40

Primer FSGS'li hastalar tedavi yönünden incelendiğinde 47 hastanın 21'i (%44,6) sadece ACE / ARB, 7'si (%14,8) sadece KS, 6'sı (%12,7) öncesinde KS tedavisi almadan CNI+düşük doz KS, 13'ü (%27,6) ise öncesinde KS tedavisi aldıktan sonra CNI+düşük doz KS kullanmakta idi (Tablo 6).

Tablo 6: Primer FSGS'li Hastaların Tedavileri

	n (ss veya %)
Sadece ACE/ARB	21 (%44,6)
Sadece KS	7 (%14,8)
CNI+düşük doz KS (öncesinde KS tedavisi almadan)	6 (%12,7)
CNI+düşük doz KS (öncesinde KS tedavisi aldıktan sonra)	13 (%27,6)

Primer FSGS'li hastalar başlangıç immüsupresif tedavi seçenekleri açısından kıyaslandığında CNI+düşük doz KS tedavisi alan grupta glukoz anlamlı olarak daha yüksekti ($p:0,032$). Bunun dışında CNI+düşük doz KS alan grup ile kortikosteroid alan grup arasında gerek demografik gerek 0. ay laboratuvar özellikler açısından istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Başlangıç İmmünesupresif Tedavi Seçeneklerinin Hastaların Demografik Verileri ve Laboratuvar Özellikleri ile Karşılaştırılması (0. Ay)

	CNI+düşük doz KS n:6 (ss veya %)	KS n:7 (ss veya %)	p
Yaş (yıl, ss)	40,50 (±11,64)	35,50 (±13,97)	0,509
Cinsiyet (erkek, n, %)	4 (%66,7)	5 (%71,4)	1,00
Hematüri varlığı (n, %)	1 (%16,7)	1 (%14,3)	1,00
HT varlığı (n, %)	3 (%50,0)	3 (%42,9)	1,00
DM varlığı (n, %)	4 (%66,7)	0 (%0,00)	0,021
KVH varlığı (n, %)	1 (%16,7)	0 (%0,00)	0,462
HD (n, %)	0 (%0,00)	1 (%14,3)	1,00
Hastalık süresi (yıl, ss)	4,05 (±1,38)	3,36 (±2,50)	0,564
Glukoz (mg/dL, ss)	152,33 (±55,02)	89,00 (±7,61)	0,032
Üre (mg/dL)	62,33 (±19,73)	69,71 (±69,30)	0,807
Kreatinin (mg/dL, ss)	1,18 (±0,29)	1,22 (±0,50)	0,886
GFR (mL/min/1.73m ²)	73,33 (±19,25)	78,14 (±28,64)	0,734
Ürik asit (mg/dL)	7,18 (±1,72)	7,15 (±2,68)	0,984
Sodyum (mEq/L)	140,00 (±3,89)	139,71 (±5,43)	0,917
Potasyum (mEq/L)	4,33 (±0,48)	4,21 (±0,29)	0,597
Kalsiyum (mg/dL)	8,50 (±1,04)	8,47 (±0,72)	0,955
Fosfor (mg/dL)	4,00 (±0,46)	3,84 (±1,05)	0,744
Total protein (g/dL, ss)	5,65 (±1,41)	5,68 (±1,37)	0,964
Albümin (g/dL, ss)	2,96 (±1,09)	3,05 (±1,03)	0,881
Proteinüri (mg/gün, ss)	7636,16(±4041,95)	7747,14 (±4840,91)	0,965
Kolesterol (mg/dL)	315,50(±121,92)	296,14(±108,41)	0,767
LDL (mg/dL)	207,83 (±79,94)	203,14 (±84,87)	0,921
HDL (mg/dL)	58,50 (±24,72)	57,14 (±13,37)	0,902
Trigliserid (mg/dL)	221,50 (±85,28)	197,42 (±81,26)	0,613
WBC (10 ³ /μL)	8,36 (±1,37)	8,04 (±2,11)	0,754
Hgb (g/dL)	12,55 (±1,49)	12,34 (±1,71)	0,822
Plt (10 ³ /μL)	292,50 (±33,99)	295,71 (±106,00)	0,668

CNI+düşük doz KS alan grup ile kortikosteroid alan grup 6. ay laboratuvar özellikleri açısından kıyaslandığında CNI+düşük doz KS alan grupta yine glukoz

anlamli olarak daha yuksekti (p:0,038). Diğer laboratuvar ozelliklerde iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8: Başlangıç İmmünesupresif Tedavi Seçeneklerinin Hastaların 6. ay Laboratuvar Özellikleri ile Karşılaştırılması

	CNI+düşük doz KS n:6 (ss veya %)	KS n:7 (ss veya %)	p
Glukoz (mg/dL, ss)	132,00 (±50,61)	79,71 (±6,07)	0,038
Üre (mg/dL)	53,33 (±25,88)	41,71 (±13,52)	0,321
Kreatinin (mg/dL, ss)	1,23 (±0,34)	1,21 (±0,41)	0,931
GFR (mL/min/1.73m ²)	71,33 (±25,72)	77,28 (±22,56)	0,665
Ürik asit (mg/dL)	6,73 (±1,58)	6,98 (±1,81)	0,797
Sodyum (mEq/L)	141,66 (±163)	139,71 (±3,30)	0,383
Potasyum (mEq/L)	4,45 (±0,16)	4,30 (±0,59)	0,562
Kalsiyum (mg/dL)	8,98 (±1,13)	9,22 (±0,27)	0,588
Fosfor (mg/dL)	3,88 (±0,52)	3,68 (±0,36)	0,444
Total protein (g/dL, ss)	6, 03 (±1,20)	6,52 (±0,47)	0,334
Albümin (g/dL, ss)	3,36 (±0,94)	4,01 (±0,48)	0,140
Proteinüri (mg/gün, ss)	4005,83(±3015,43)	3444,28(±3764,86)	0,775
Kolesterol (mg/dL)	280,66(±96,76)	244,42(±78,06)	0,470
LDL (mg/dL)	179,00 (±94,68)	143,42 (±46,41)	0,396
HDL (mg/dL)	54,83 (±12,65)	59,14 (±20,36)	0,663
Trigliserid (mg/dL)	257,00 (±106,27)	180,42 (±69,30)	0,146
WBC (10 ³ /µL)	11,13 (±4,02)	9,84 (±2,82)	0,512
Hgb (g/dL)	12,88 (±2,19)	13,28 (±1, 41)	0,697
Plt (10 ³ /µL)	281,50 (±67,19)	333,42 (±214,56)	0,583
Remisyonda olan hasta sayısı (n,%)	3 (%50,0)	4 (%57,1)	0,617

CNI+düşük doz KS alan grup ile kortikosteroid alan grup 12. ay laboratuvar ozellikleri açısından kıyaslandığında CNI+düşük doz KS alan grupta yine glukoz

anlamli olarak daha yuksekti (p:0,018). Diğer laboratuvar ozelliklerde iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9: Başlangıç İmmüsupresif Tedavi Seçeneklerinin Hastaların 12. ay Laboratuvar Özellikleri ile Karşılaştırılması

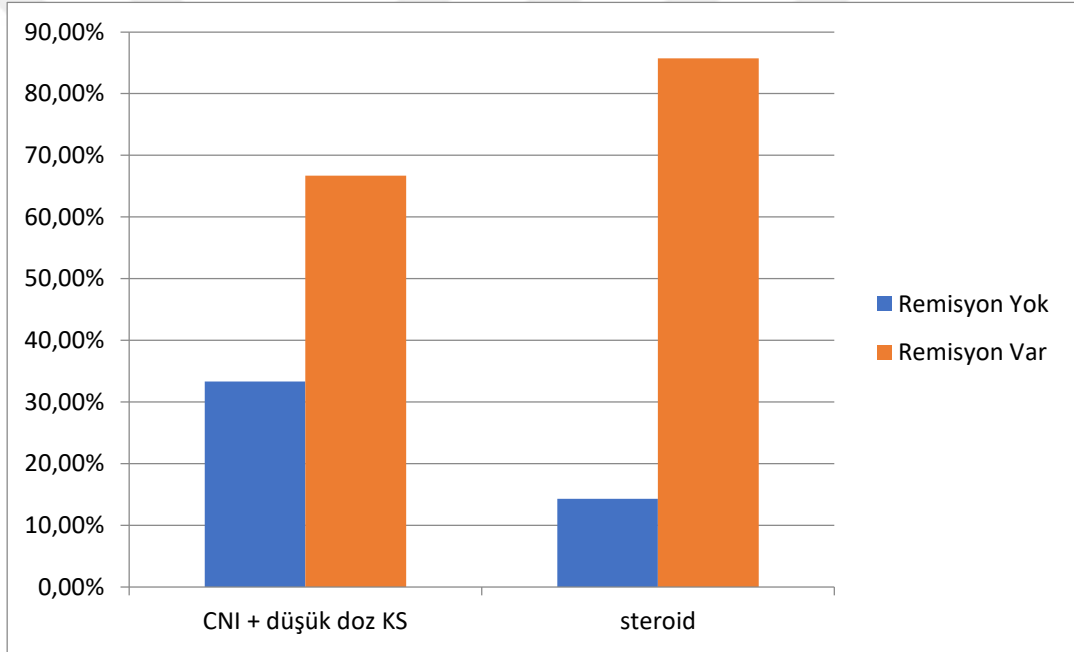
	CNI+düşük doz KS n:6 (ss veya %)	KS n:7 (ss veya %)	p
Glukoz (mg/dL, ss)	134,16 (±64,86)	85,85 (±6,49)	0,018
Üre (mg/dL)	59,83 (±29,71)	41,71 (±15,29)	0,199
Kreatinin (mg/dL, ss)	1,15 (±0,28)	1,21 (±0,45)	0,771
GFR (mL/min/1.73m ²)	77,16 (±33,92)	79,85 (±31,63)	0,885
Ürik asit (mg/dL)	6,8 (±2,11)	7,38 (±1,69)	0,590
Sodyum (mEq/L)	141,00 (±1,67)	140,28 (±1,88)	0,489
Potasyum (mEq/L)	4,41 (±0,61)	4,07 (±0,47)	0,275
Kalsiyum (mg/dL)	9,06 (±0,58)	8,98 (±0,15)	0,730
Fosfor (mg/dL)	3,35 (±0,93)	3,57 (±0,62)	0,621
Total protein (g/dL, ss)	6,51 (±0,98)	6,30 (±0,55)	0,628
Albümin (g/dL, ss)	3,95 (±0,72)	3,8 (±0,45)	0,658
Proteinüri (mg/gün, ss)	2562,83(±2532,84)	3278,71(±2646,54)	0,630
Kolesterol (mg/dL)	291,50(±90,56)	221,28(±49,63)	0,104
LDL (mg/dL)	172,50 (±72,10)	144,28 (±31,97)	0,368
HDL (mg/dL)	73,66 (±32,16)	55,14 (±13,71)	0,252
Trigliserid (mg/dL)	232,50 (±109,47)	157,85 (±50,23)	0,133
WBC (10 ³ /µL)	10,70 (±2,52)	9,00 (±2,76)	0,275
Hgb (g/dL)	14,43 (±1,95)	13,80 (±1,14)	0,483
Plt (10 ³ /µL)	249,16 (±46,44)	243,85 (±63,89)	0,869
Remisyonda olan hasta sayısı (n,%)	4 (%66,7)	6 (%85,7)	0,559

İmmüsupresif tedaviler yanıt değerlendirme açısından kıyaslandığında 6. ayda; CNI+düşük doz KS alan 6 hastanın 3'ünde (%50), KS alan 7 hastanın 4'ünde (%57,1) remisyon saptandı. 12. ayda ise CNI+düşük doz KS alanların 4'ünde

(%66,7), KS alanların 6'sında (%85,7) remisyon saptandı. Bu sonuçlarla istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10, Şekil 1).

Tablo 10: İmmünsüpresif Tedavilerin Yanıt Değerlendirme Açısından Kıyaslanması

	CNI+düşük doz KS n:6	KS n:7	p
Remisyon varlığı 6.ay (n, %)	3 (%50,0)	4 (%57,1)	0,617
Remisyon varlığı 12.ay (n, %)	4 (%66,7)	6 (%85,7)	0,559



Şekil 1: Başlangıç tedavisi CNI+düşük doz KS ve sadece KS olan hastalarda remisyon oranları

Tüm hastalara verilen tedaviler yanıt açısından değerlendirildiğinde 6. ayda hastaların 1'inde (%2,1) tam remisyon, 30'unda (%63,8) parsiyel remisyon olduğu, 16'sında (%34,0) remisyon olmadığı saptandı. 12. ayda ise hastaların 6'sında (%12,8) tam remisyon, 27'sinde (%57,4) parsiyel remisyon olduğu, 14'ünde (%29,8) remisyon olmadığı saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: Tüm Hastaların Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi

	Remisyon yok	Parsiyel remisyon	Tam remisyon
6.ay	16 (%34,0)	30 (%63,8)	1 (%2,1)
12.ay	14 (%29,8)	27 (%57,4)	6 (%12,8)

Birinci yılın sonunda remisyonla giren ve girmeyen FSGS'li hastaların 0. ay laboratuvar özellikleri kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Remisyonla Giren ve Girmeyen FSGS'li Hastaların 0. Ay Laboratuvar Özellikleri ile Karşılaştırılması

	Remisyon yok n:14 (ss veya %)	Remisyon var n:33 (ss veya %)	p
Glukoz (mg/dL, ss)	123,50 (\pm 51,89)	109,48 (\pm 45,39)	0,359
Üre (mg/dL)	44,64 (\pm 23,98)	53,75 (\pm 37,73)	0,410
Kreatinin (mg/dL, ss)	1,45 (\pm 0,90)	1,13 (\pm 0,43)	0,102
GFR (mL/min/1.73m ²)	65,50 (\pm 29,88)	73,50 (\pm 30,04)	0,403
Ürik asit (mg/dL)	6,51 (\pm 1,61)	6,82 (\pm 2,04)	0,614
Sodyum (mEq/L)	139,00 (\pm 2,32)	138,36 (\pm 5,12)	0,659
Potasyum (mEq/L)	4,17 (\pm 0,35)	4,28 (\pm 0,41)	0,404
Kalsiyum (mg/dL)	8,42 (\pm 1,23)	8,76 (\pm 1,00)	0,317
Fosfor (mg/dL)	3,75 (\pm 0,75)	3,74 (\pm 0,66)	0,947
Total protein (g/dL, ss)	5,72 (\pm 1,19)	6,31 (\pm 1,45)	0,183
Albümin (g/dL, ss)	3,25 (\pm 0,80)	3,41 (\pm 0,85)	0,534
Proteinüri (mg/gün, ss)	6390,00(\pm 4948,70)	5123,87(\pm 3628,42)	0,274
Kolesterol (mg/dL)	247,35 (\pm 56,03)	273,57 (\pm 133,53)	0,484
LDL (mg/dL)	164,00 (\pm 49,06)	174,45 (\pm 92,30)	0,692
HDL (mg/dL)	50,92 (\pm 16,87)	52,15 (\pm 14,78)	0,805
Trigliserid (mg/dL)	229,00 (\pm 85,04)	434,51 (\pm 1208,27)	0,531
WBC (10 ³ / μ L)	8,38 (\pm 2,37)	8,29 (\pm 2,63)	0,908
Hgb (g/dL)	13,18 (\pm 2,35)	12,92 (\pm 1,89)	0,693
Plt (10 ³ / μ L)	280,57 (\pm 81,13)	281,57 (\pm 76,50)	0,968

5. TARTIŞMA

Fokal segmental glomerüloskleroz, çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen glomerül hasarının ortak histolojik bulgusudur. Erişkin ve çocuklarda nefrotik sendrom kliniğinin altta yatan önemli sebeplerinden biridir. Böbrek biyopsi örneğinin ışık mikroskopik incelemesinde fokal ve segmental skleroz mevcuttur.

FSGS, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) idiopatik nefrotik sendromlu hastaların %35'inin, Afrika kökenli Amerikalıların %50'sinden fazlasının etyolojisinde yer almaktadır [12]. Tedavisiz veya tedaviye yanıt vermeyen primer FSGS'li hastaların çoğunda proteinüri miktarında artış ve böbrek yetmezliğine ilerleme söz konusudur. Genellikle tedaviye yanıtız olguların çoğunda 5-20 yılda SDBY gelişir. ABD'de son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda saptanan en yaygın primer glomerüler hastalık FSGS'dir [48].

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği Glomerüler Hastalık Çalışma Grubunun gerçekleştirdiği çok merkezli Primer Glomerüler Hastalık çalışmasına göre Türkiye'de en sık görülen primer glomerüler hastalık membranöz nefropatidir (%28,8), ikinci sırada %19,3 ile FSGS, üçüncü sırada %17,2 ile IgA nefropatisi bulunmaktadır ve en sık nefrotik sendrom nedeni membranöz nefropatidir [49].

Biz bu çalışmamızda haziran 2006 ve ağustos 2017 tarihleri arasında takip edilmiş 47 primer fokal segmental glomerüloskleroz tanısı olan hastanın klinik verilerini, tedavi yöntemlerini ve başlangıç immünespresif tedavilere (steroid ve CNI) yanıtlarını değerlendirmeyi planladık.

Çalışmamıza dahil edilen 47 hastanın yaş ortalaması 45,68 ($\pm 13,92$) saptandı. Bu hastaların 22'si (%46,8) erkek, 25'i (%53,2) kadındı (Tablo 4). Stirling ve arkadaşlarının Birleşik Krallık'ta 5 ayrı merkezden topladıkları primer FSGS hastalarının verilerini retrospektif olarak incelediği çalışmada, 136 hastanın 86'sı erkek, 50'si kadındı ve yaş ortalaması 44 idi [7]. Primer FSGS, erkeklerde kadınlardan biraz daha yaygındır ve tüm ırklarda erkeklerde FSGS'ye bağlı SDBY sıklığı, kadınlardan 1.5 kat ila 2 kat fazladır [24]. Deegens ve arkadaşlarının FSGS hastalarını tedavi edilen ve edilmeyen olmak üzere iki gruba ayırarak yaptığı çalışmada yaş ortalaması tedavi edilen 8 hastada 42,4, tedavi edilmeyen 20 hastada ise 49,3 idi [50]. Goumenos ve arkadaşlarının primer FSGS'de immünespresif tedavi

karşılaştırması amaçlı yaptıkları 5 yıllık izlem çalışmasında hastalar tedavi edilen ve edilmeyen grup olarak ikiye ayrılmıştı. Tedavi edilen 25 hastanın 12'si erkek, tedavi edilmeyen 26 hastanın 12'si erkekti ve tedavi edilen 25 hastanın yaş ortalaması 37 ± 16 idi [39]. Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda kadın hakimiyeti mevcuttu. Çalışmamızda yaş ortalaması yukarıdaki diğer çalışmalara benzer olarak tespit edildi.

FSGS'li hastalar çoğunlukla akut ya da subakut başlangıçlı nefrotik sendrom, periferik ödem, hipoalbuminemi ve $>3,5$ g/gün proteinüri ile prezente olurlar [8, 32, 37, 51, 52]. Primer FSGS'li hastaların klinik özelliklerini değerlendiren çalışmalarda nefrotik sendrom kliniği ile başvuru oranının %75-95 olduğu saptanmıştır. Hematüri yaygındır ve hastaların yaklaşık %50'sinde görülür, %20'sinde hipertansiyon mevcuttur. Tablo 4'te görüldüğü üzere bizim hastalarımızın %31,9'unda hematüri, %53,2'sinde HT mevcuttu. Bizim çalışmamızda olduğu gibi literatürdeki bazı çalışmalarda da FSGS'li hastalarda HT sıklığı yüksekti. Örneğin Deegens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi edilmeyen grupta HT %80, tedavi edilen grupta %50 saptanmıştır.

Artmış serum kreatinini, hastaların %25-50'sinde görülebilir ancak şiddetli proteinüri olan hastalarda akut tübüler nekroz oluşabileceği için bu durum kronik böbrek hasarını yansıtmayabilir [8, 32, 53, 54]. Ren ve arkadaşlarının 168 FSGS hastası ile yaptığı çalışmada proteinüri ortalaması $2,3\pm 0,6$ g/gün, serum kreatinin ortalaması $1,22\pm 0,1$ mg/dl, kreatinin klirensi $78,8\pm 6,9$ ml/dk saptanmıştır [55]. Stirling ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi alan grupta serum kreatinin ortanca değeri $1,29$ (0,96-1,92) mg/dl, tedavi almayan grupta serum kreatinin ortanca değeri $1,23$ (0,95-1,69) mg/dl, serum albumin ortalaması tedavi alan grupta $2,1$ g/dl, tedavi almayan grupta ise $2,9$ g/dl saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tablo 4'te görüldüğü gibi bizim çalışmamızda ortalama proteinüri miktarı $5661,87$ ($\pm 4095,93$) mg/gün, ortalama kreatinin $1,23$ ($\pm 0,61$) mg/dL, GFR $71,17$ ($\pm 29,90$) mL/min/1.73m², serum albumin ortalaması $3,36$ ($\pm 0,83$) g/dl idi. Hastalarımızdan sadece 2'si (%4,3) HD programında idi.

Çalışmamızda FSGS hastalarına yapılan renal biyopsiler histopatolojik özellikleri açısından incelendiğinde; Tablo 5'te görüldüğü gibi ortalama glomerül sayısı $20,53$ ($\pm 13,23$), skleroz oranı %44,70 idi. Hastaların %43'ünde interstisyel

fibrozis, %40'ında tübüler atrofi saptandı. Goumenos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi edilen grupta skleroz oranı 14 ± 1 , ciddi interstisyel fibrozis oranı %20, tübüler atrofi oranı %76, tedavi edilmeyen grupta ise skleroz oranı 17 ± 12 , ciddi interstisyel fibrozis oranı %23, tübüler atrofi oranı %73 saptandı. İnterstisyel fibrozis varlığı kötü renal sağkalımı öngörür [54]. Bizim çalışmamızda skleroz ve interstisyel fibrozis oranı daha yüksek saptandı. Bununla birlikte böbrek sağkalımının en güçlü prognostik göstergesi, histolojinin türüne bakılmaksızın proteinürinin tedaviye ilk cevabıdır [55].

FSGS hastalarında tedaviye cevap değerlendirmesinde proteinüride azalma, kreatinin ve albümin değerleri önemlidir [19].

Çalışmamızda KDIGO kılavuzuna uygun olarak tedavide 21 hastaya RAS blokeri, 7 hastaya başlangıç immünsupresif tedavi olarak steroid verildi. 19 hastaya ise CNI+düşük doz KS tedavisi verildi (Tablo 6). Ancak bu 19 hastadan 6'sına çeşitli nedenlerle (kontROLSÜZ DM n:4 hasta, osteoporoz n:1 hasta, psikiyatrik hastalık n:1 hasta) steroid verilmeden CNI+düşük doz KS tedavisi verildi. KDIGO kılavuzu başlangıç immünsupresif tedavi olarak steroid tedavisini önerse de biz çalışmamızda başlangıç tedavisi olarak steroid ve CNI tedavisini karşılaştırdık.

KDIGO kılavuzunda FSGS hastalarında herhangi bir kontrendikasyon yoksa kortikosteroid tedavisi birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir [19]. Uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı gelişebilecek komplikasyonların güneşirisi tedavi ile azaltılabileceği ve sağlanan düzelme oranlarının günlük tedavi ile elde edilen oranlara benzer olduğu ortaya konmuştur [33].

Literatür taraması yaptığımızda; bizim çalışmamızda olduğu gibi bazı çalışmalarda da başlangıç immünsupresif tedavide steroid harici ilaçlar kullanıldığı görüldü. Yapılan bir çalışmada uzun süre yüksek doz kortikosteroidi tolere edemeyen hastalarda, alternatif immünsupresif ilaçların tek başına veya düşük doz kortikosteroidle kombine şekilde kullanımının faydalı olabileceği belirtilmiştir [56]. Ancak, özellikle, tedaviye başlarken serum kreatinin düzeyi yüksek, biyopside sklerotik glomerülü fazla olan ve 5.5 mg/kg/gün'ün üzerinde siklosporin alanlarda nefrotoksisite riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır [57].

Başka bir retrospektif gözlemsel çalışmada en az 4 ay süreyle ve sonrasında doz azatlımı yapılarak verilen oral yüksek doz prednizon (1 mg/kg/gün) tedavisi;

düşük doz prednizon (0.5 mg/kg/gün) ile siklosporin (3 mg/kg/gün başlangıç dozu; azaltılarak 50 mg/gün) kombinasyonu ve azatioprin (2 mg/kg/gün başlangıç dozu azaltılarak 0.5 mg/kg/güne inilecek) ile düşük doz prednizon tedavisi olmak üzere 3 grup ortalama tedavi süresi 20 ay olmak üzere karşılaştırılmıştır. Remisyon oranları prednizon grubunda (n:9) %63 iken prednizon ile azatioprin kombinasyonunda (n:6) %80, prednizon ile siklosporin kombinasyonunda (n:10) %86 olarak saptanmıştır [39]. Takrolimusun başlangıç tedavisi olarak kullanıldığı bir başka çalışmada 6 hastanın tamamında remisyon görülmüştür [40]. Bu çalışmada prednizon ile CNI kombinasyonunda remisyon oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Goumenos ve arkadaşlarının 51 FSGS hastasını 5 yıl takip ederek yaptıkları çalışmada 25 hastaya KS veya KS ve azatioprin veya KS ve CsA (siklosporin) verilerek, kalan 26 hastaya ise immünsupresif tedavi verilmeden takip edilmiştir. Bazal kreatininde %50 artış tedavi edilen hastaların 2'sinde, tedavi edilmeyen hastaların 9'unda gözlenmiştir. Remisyon oranları tek KS alanlarda %62,5, KS ve azatioprin alanlarda %80 ve KS ve CsA alanlarda %85,7 saptanmıştır. Yüksek doz kortikosteroidi tolere edemeyen hastalarda CsA kullanılabileceği belirtilmiştir [39]. Bu çalışmada da KS ve CsA kombinasyonunun remisyon oranı daha yüksek saptanmıştır.

Çalışkan ve arkadaşlarının 51 primer FSGS hastası (26 erkek, 25 kadın) ile yaptığı bir çalışmada hastalar 3 gruba ayrılarak birinci gruptaki hastalara (n:13) RAS inhibitörleri; ikinci gruptaki hastalara (n:22) KS tedavisi; üçüncü gruptaki hastalara (n:16) düşük doz KS+CsA tedavileri verilmiştir. Bir yıllık izlem sonunda RAS inhibitörü alanlarda 7 hastada (%53,8) (4 tam ve 3 kısmi), KS alanlarda 15 hastada (%68) (12 tam ve 3 kısmi) ve düşük doz KS+CsA alanlarda 8 hastada (%50) (6 tam ve 2 kısmi) remisyon gözlenmiştir (p:0,483). Grup 2 (5,32±3,75 g/gün) ve grup 3'ün (5,97±4,83 g/gün) bazal proteinüri düzeyleri sırasıyla 2,03±3,16 g/gün (p:0,004) ve 2,03±2,40 g/gün (p:0,012) düzeylerine gerilemiştir. Ancak, grup 1'deki hastaların başlangıç proteinüri düzeyleri tedavinin birinci yılında anlamlı derecede azalmamıştır. İdiopatik FSGS tanısı olan hastalarda tek başına steroid tedavisi ve CsA ile düşük doz steroid kombinasyon tedavisi hastalığın remisyonunu sağlamada benzer etkinlik göstermiştir [58]. Bizim çalışmamızda da ortalama tedavi süresi 3 yıl olmak üzere KS ve CNI+düşük doz KS tedavisi verilen gruplar 0, 6 ve 12. ayda

demografik (yaş, cinsiyet), laboratuvar (kreatinin, albümin, hematüri, vs) ve klinik özellikleri (DM, HT, KVH vs) ile karşılaştırıldı ve CNI+düşük doz KS alan grupta glukoz ve DM oranı daha yüksek saptandı, bunun dışında iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmadı (Tablo 7,8,9).

Çalışmamızda 12. ayda CNI+düşük doz KS alan hastaların %66,7'si, sadece KS alan hastaların %85,7'si remisyona girdi. Remisyona girme açısından iki grup arasında fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 10, Şekil 1). CNI+düşük doz KS verilen ($7636,16\pm4041,95$ mg/gün) ve sadece KS verilen ($7747,14\pm4840,91$ mg/gün) hastaların bazal proteinüri düzeyleri sırasıyla $2562,83\pm2532,84$ mg/gün ve $3278,71\pm2646,54$ mg/gün düzeylerine gerilemiştir. İki grup arasında proteinüri düzeylerindeki gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0,630$) (Tablo 10).

Çalışmamızda hastalar tedavilere yanıt açısından değerlendirildiğinde 6. ayda hastaların %2,1'inde tam remisyona, %63,8'inde parsiyel remisyona olduğu, %34'ünde remisyona olmadığı saptandı. 12. ayda ise hastaların %12,8'inde tam remisyona, %57,4'ünde parsiyel remisyona olduğu, %29,8'inde remisyona olmadığı saptandı (Tablo 11). FSGS'de spontan remisyona oranı %10'dan azdır. Bununla birlikte farklı tedavi seçenekleri ile remisyona oranları %70'lere ulaşmıştır [41]. KDIGO kılavuzunda KS ile tedavi sonrası remisyona oranının %28-74 olduğu belirtilmiştir [19]. Bizim çalışmamızda da 1. yıl sonunda tam ve parsiyel remisyona oranları toplamı %70,2 saptanmıştır. Toronto Glomerulonephritis Registry retrospektif çalışmasında nefrotik sendromlu 281 FSGS hastası en az 1 yıl süre ile izlenmiştir. Hastaların üçte ikisine, yüksek doz glukokortikoid (%50), sitotoksik ajan (%19) ve siklosporin de (%12) dahil olmak üzere immünosupresif tedavi; yarısından fazlasına bir ACE inhibitörü veya ARB de verilmiştir. Ortalama 64 ay takip edilen hastaların %20'sinde tam remisyona, %41'inde parsiyel remisyona olduğu görülmüş ve %39'unda remisyona saptanmamıştır [55].

Bizim çalışmamızda remisyona giren ve girmeyen FSGS'li hastalar demografik ve sıfıncı ay laboratuvar özellikleri açısından kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo12).

Tanı anında hastaların bazal serum kreatinin düzeyi ve remisyona girme başarısı SDBY'nin önemli belirleyicileri olmuştur [7]. Çalışmamızdaki FSGS

hastalarından 2'si (%4,3) son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemiş ve hastalara renal replasman tedavisi (HD) başlanmıştır. Ren ve arkadaşlarının çalışmasında 4 hasta (%2,3) son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemişti. FSGS'de prognostik faktörler; proteinürinin miktarı, kreatinin düzeyi, biyopsinin histopatolojik özellikleri ve en önemlisi tedaviye yanıtıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; önceden planlanmış prospektif bir çalışma olmaması, olgu sayısının azlığı ve çalışmanın tek merkezli olması olarak değerlendirilebilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızla merkezimizin primer FSGS klinik ve tedavi verilerini elde ederek verilerimizin literatürle benzer ve farklı yönlerini görmeyi hedeflemiştik. Biz bu çalışma ile primer FSGS'li hastalarımızda başvuru kliniğinin ve tedavi yanıtlarının bilinen FSGS kliniği ve remisyon oranları ile benzer olduğunu tespit ettik.

FSGS ortalama 35-50 yaş arasında ve erkeklerde sıktır. Çalışmamızda yaş uyumlu saptanmıştır fakat kadın hakimiyeti olduğu görülmüştür.

Primer FSGS'de genelde başvuru anında nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttur. Hematüri yaygındır ve hastaların yaklaşık %50'sinde görülür, %20'sinde hipertansiyon mevcuttur. Bizim çalışmamızda proteinüri >3,5 g/gün olarak literatür ile uyumlu, hematüri daha az (%31,9), HT ise daha sık (%53,2) saptanmıştır.

FSGS'de spontan remisyon oranı %10'dan azdır. Bununla birlikte farklı tedavi seçenekleri ile remisyon oranları %70'lere ulaşmıştır. Çalışmamızda 1. yılın sonunda hastaların %12,8'inde tam remisyon, %57,4'ünde parsiyel remisyon olduğu, %29,8'inde remisyon olmadığı saptandı. Tam ve parsiyel remisyon oranları toplamı literatürle uyumlu (%70,2) saptanmıştır.

KDIGO kılavuzu başlangıç immünespresif tedavi olarak steroid önermektedir. Biz çalışmamızda az sayıda hastada olsa da başlangıç tedavisinde kortikosteroid ve CNI verilmesini eşit etkinlikte bulduk. Primer FSGS'de steroid intoleransı olmadan ilk basamakta CNI verilebileceğini, ancak maliyet düşünülecek olursa KDIGO önerisi gibi ilk seçeneğin yine steroid olduğunu ve daha fazla sayıda hastaları içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşündük.

7. KAYNAKLAR

1. Appel, G.B., M. Pollack, and V. D'Agati, Focal segmental glomerulosclerosis genetic and spontaneous causes, in *Comprehensive clinical nephrology*. 2007, Mosby Elsevier, Philadelphia. p. 217-230.
2. Braun, N., et al., Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *The Cochrane Library*, 2008.
3. Deegens, J., E. Steenbergen, and J. Wetzels, Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *The Netherlands journal of medicine*, 2008. 66(1): p. 3-12.
4. Crew, R. and G. Appel, Focal segmental glomerulosclerosis. *The NKF Primer on Kidney Disease*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005: p. 178-182.
5. Cameron, J.S., Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003. 18(suppl_6): p. vi45-vi51.
6. Passerini, P. and C. Ponticelli, Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001. 10(2): p. 189-93.
7. Stirling, C., et al., Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *Qjm*, 2005. 98(6): p. 443-449.
8. Chun, M.J., et al., Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. 15(8): p. 2169-2177.
9. Pei, Y., et al., Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: Regional Glomerulonephritis Registry Study. *The American journal of medicine*, 1987. 82(5): p. 938-944.
10. Ingulli, E. and A. Tejani, Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatric nephrology*, 1991. 5(4): p. 393-397.
11. Braden, G.L., et al., Changing incidence of glomerular diseases in adults. *American journal of kidney diseases*, 2000. 35(5): p. 878-883.
12. Haas, M., et al., Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. *American Journal of Kidney Diseases*, 1997. 30(5): p. 621-631.
13. Korbet, S.M., Treatment of primary FSGS in adults. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012. 23(11): p. 1769-1776.
14. Jochen Reiser, M., M. PhD Fernando C Fervenza, and M. PhD Sanjeev Sethi, PhD, Epidemiology, classification, and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *UpToDate*, 2017.
15. Savin, V.J., et al., Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *New England Journal of Medicine*, 1996. 334(14): p. 878-883.

16. Altun, B., M. Yılmaz, and O. Gungor, Glomerülonefritlerde tanı ve tedavi. Türk nefroloji derneği, 2016.
17. Shankland, S.J. and M.R. Pollak, A suPAR circulating factor causes kidney disease. *Nature medicine*, 2011. 17(8): p. 926-927.
18. Hayek, S.S., et al., Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(20): p. 1916-1925.
19. KDIGO, KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Official Journal of the International Society of Nephrology*, 2012. 2: p. 92-102.
20. Aggarwal, N. and G. Appel, Focal segmental glomerulosclerosis. *Primer on Kidney Diseases*. Greenberg A, ed. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2009: p. 165-170.
21. Bose, B. and D. Cattran, Glomerular diseases: FSGS. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2014. 9(3): p. 626-632.
22. Kambham, N., et al., Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney international*, 2001. 59(4): p. 1498-1509.
23. Glezerman, I.G., et al., Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2010. 16(7): p. 976-984.
24. Johnson, R.J., J. Feehally, and J. Floege, *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2015: Elsevier Health Sciences.
25. Elliott, M.D., et al., Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation*, 2001. 104(5): p. 563-569.
26. George, J.N., et al., Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion*, 2004. 44(2): p. 294-304.
27. Korbet, S.M., M.M. Schwartz, and E.J. Lewis, Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *American journal of kidney diseases*, 1994. 23(6): p. 773-783.
28. Wehrmann, M., et al., Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clinical nephrology*, 1990. 33(3): p. 115-122.
29. Meyrier, A., Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2005. 1(1): p. 44-54.
30. D'Agati, V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. in *Seminars in nephrology*. 2003. Elsevier.
31. D'Agati, V.D., F.J. Kaskel, and R.J. Falk Focal Segmental Glomerulosclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(25): p. 2398-2411.
32. Rydel, J.J., et al., Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *American Journal of Kidney Diseases*, 1995. 25(4): p. 534-542.

33. Matalon, A., A. Valeri, and G.B. Appel. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. in *Seminars in nephrology*. 2000.
34. Beaudreuil, S., et al., Optimal management of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 2017. 10: p. 97.
35. Banfi, G., et al., The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clinical nephrology*, 1991. 36(2): p. 53-59.
36. Ponticelli, C., et al., Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *American Journal of Kidney Diseases*, 1999. 34(4): p. 618-625.
37. Pokhariyal, S., et al., Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Journal of nephrology*, 2003. 16(5): p. 691-696.
38. Praga, M., et al., Acute renal failure and tubular dysfunction associated with minimal change nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation*, 1989. 4(10): p. 914-916.
39. Goumenos, D.S., et al., Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clinical Practice*, 2006. 104(2): p. c75-c82.
40. Duncan, N., et al., Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004. 19(12): p. 3062-3067.
41. Cattran, D.C. and G.B. Appel, Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *UpToDate*, 2017.
42. Radhakrishnan, J. and D.C. Cattran, The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines—application to the individual patient. *Kidney international*, 2012. 82(8): p. 840-856.
43. Mittal, T., et al. Complete remission of post-transplantation recurrence of focal segmental glomerulosclerosis with the use of adrenocorticotrophic hormone gel: case report. in *Transplantation proceedings*. 2015. Elsevier.
44. Malaga-Dieguez, L., et al., Novel therapies for FSGS: preclinical and clinical studies. *Advances in chronic kidney disease*, 2015. 22(2): p. e1-e6.
45. Artero, M., et al., Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *The American journal of medicine*, 1992. 92(4): p. 375-383.
46. Vincenti, F. and G.M. Ghiggeri, New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *American journal of transplantation*, 2005. 5(6): p. 1179-1185.
47. Matalon, A., et al., Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clinical nephrology*, 2001. 56(4): p. 271-278.
48. Kitiyakara, C., P. Eggers, and J.B. Kopp, Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004. 44(5): p. 815-825.

49. Ozturk, S., et al., Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *International urology and nephrology*, 2014. 46(12): p. 2347-2355.
50. Deegens, J., et al., Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients. *Neth J Med*, 2005. 63(10): p. 393-8.
51. Cattran, D.C. and P. Rao, Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *American journal of kidney diseases*, 1998. 32(1): p. 72-79.
52. Crook, E.D., et al., Effects of steroids in focal segmental glomerulosclerosis in a predominantly African-American population. *The American journal of the medical sciences*, 2005. 330(1): p. 19-24.
53. Sethi, S., et al., Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clinical kidney journal*, 2014. 7(6): p. 531-537.
54. Thomas, D., et al., Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney international*, 2006. 69(5): p. 920-926.
55. Troyanov, S., et al., Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. 16(4): p. 1061-1068.
56. Gipson, D.S., et al., Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney international*, 2011. 80(8): p. 868-878.
57. Meyrier, A., et al., Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney international*, 1994. 45(5): p. 1446-1456.
58. ÇALIŞKAN, Y., et al., İdiopatik Fokal Segmental Glomerüloskleroz Olgularında Tedavi ve Sonuçlar: Bağışıklığı Baskılayıcı Ajanlar ya da Renin Anjiyotensin Sistem İnhibitörleri Treatment and Outcome of Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis: Immunosuppressive Agents or Renin Angiotensin. 2011.

ÖZGEÇMİŞ

- Adı Soyadı** : Nermin Karakurt
- Doğum Tarihi / Yeri** : 1988 / Ankara
- E-Posta Adresi** : nerminkarakurt@hotmail.com
- Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (2012)
- Görev Yerleri** : Amasya Suluova Devlet Hastanesi
(2012 / Pratisyen Hekim)
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
(2013 - 2016 / Asistan Hekim)
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
(2016 - Halen / Asistan Hekim)