T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Sekonder ve Genetik FSGS Tanılı Hastalarda Etyoloji, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Arş. Gör. Dr. Ayşenur YILMAZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Halil YAZICI

İSTANBUL

2023

ÖNSÖZ

Dünyaya gözlerimizi açmadan başlayan öğrenme macerasında bir sonraki sayfaya geçmenin sevinci, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinin bir parçası olmanın gururu, bu heyecanı her yeni günde yeniden yeşertme hayaliyle...

İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız *Prof. Dr. Meliha Nalçacı* başta olmak üzere anabilim dalımızın tüm kıymetli hocalarına ve fakülteye başladığım ilk günlerden itibaren kendimi buraya at hissetmemin en önemli sebeplerinden biri olan tez danışmanım *Doç. Dr. Halil Yazıcı'ya* kıymetli katkıları için teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum anabilim dalımızın hemşireleri, personelleri ve sekreterlerine; hekimliğin yalnızca kitapları defalarca okumaktan ibaret olmadığını keyifle hatırlatan, asistanlığım süresince çalıştığım uzmanlarıma, kıdemlilerime ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Aynı yolda düşe kalka yürümenin ne demek olduğunu beraber öğrendiğimiz canım dostum *Dr. Übeyde Ayşe Gülseren'e*, mekan ve zaman fark etmeden yanımda olan, her konuda fikrini almaktan memnuniyet duyduğum dostlarım *Dr. Erdem Bektaş* ve *Dr. Ersel Bilgin'e,* hayatımızdan tebessümü eksik etmediği için *Dr. Cevat İlteriş Kıkılı'ya* asistanlığın her gününü keyiflendirdikleri için teşekkür ederim.

En meşakkatli zamanlarda bile hayata umutla bakmamı sağlayan kardeşlerim *Büşra Karabulut Gencer, Ayşe Begüm Yiğit, Aslınur Meryem Karagüven, Şükran Sevde Sağlam ve Edanur Potak'a* teşekkür ederim.

Bir okulun kapısından girmeyi hayal ederek büyüyen, o okuldan hiç çıkmamayı dileyen küçük kız çocuğunu bugünlere getiren anneme, babama ve abime teşekkürlerimle...

Şüphesiz ki hikaye henüz başlıyor. Kalplere dokunmak, şifaya vesile olmak, öğrenmeye aralıksız devam etmek, ülkeme ve tüm insanlığa katkıda bulunmak ümidiyle...

Ayşenur YILMAZ

İSTANBUL-2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ I
İÇİNDEKİLER II
TABLO DİZİNİ IV
ŞEKİL DİZİNİ VI
KISALTMALAR VII
I. TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZETLER 1
A. Özet 1
B. Abstract 2
I. GİRİŞ 3
II. GENEL BİLGİLER 5
A. Glomerülün Yapısı ve Glomerüler Hastalıklar 5
1. Glomerülün Yapısı 5
2. Glomerüler Filtrasyon Bariyeri 5
3. Glomerüler Hastalıklar 7
a. Membranöz Nefropati 8
b. İmmünglobulin A Nefropatisi 8
c. Minimal Değişiklik Hastalığı 9
d. Membranoproliferatif Glomerülonefrit 9
e. Mezangiyoproliferatif Glomerülonefrit 9
f. Diyabetik Nefropati 10
g. Sistemik Lupus Eritematozus 10
h. Diğer Glomerüler Hastalık Sebepleri 11
1. Tanım 12
2. Epidemiyoloji 13
3. Fizyopatloji 13
a. Etyopatogenez 13
(1). Primer FSGS 14
(2). Viral İnfeksiyonlarla İlişkili FSGS 15
(3). İlaç İlişkili FSGS 15
(4). Maladaptif FSGS 16
(5). Genetik FSGS 16
(6). APOL1 İlişkili FSGS 19
b. Histopatoloji 19
(1). Perihiler Varyant 20
(2). Tip Varyant 21
(3). Sellüler Varyant 21

(4). Kollapsla Seyreden Varyant 21
(5). Klasik FSGS (Başka Türlü Sınıflandırılamayan FSGS) 21
c. Klinik Seyir 22
d. Tedavi 23
(1). Glukokortikoid tedavi 23
(2). Kalsinörin İnhibitörleri 24
(3). Diğer İmmünsupresif Tedaviler 24
(4). Renin Anjiyotensin Sistem İnhibitörleri 25
(5). Kalsiyum Kanal Blokerleri 25
C. Genetik Hastalıklar ve Böbrek 25
III. AMAÇLAR 27
IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER 28
A. Hastalar 28
B. Laboratuvar ve Patoloji Bulguları 29
C. İstatistiksel Analiz 29
V. BULGULAR 31
A. Hastaların Demografik ve Etyopatolojik Özellikleri 31
B. Hastaların Tanı Anı Laboratuvar Özellikleri 35
C. Hastaların Görüntüleme Özellikleri 40
D. Hastaların Böbrek Biyopsi Bulguları 41
E. Hastaların Tedavi Özellikleri 44
F. Hastaların Son Kontrol Viziti Özellikleri 48
G. Genetik FSGS Tanılı Hastalar 50
H. Son Dönem Böbrek Hastalığı Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması 53
VI. TARTIŞMA 59
VII. SONUÇLAR 67
VIII. KAYNAKÇA 69
EKLER 82
Ek-1. Etik Kurul Onayı 82
Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 84
Ek-3. Hasta Takip Formu 86
ÖZGEÇMİŞ 88

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Glomerüler hastalıkların seyrinde görülebilen bulgular…….7

Tablo 2. Primer glomerüler hastalıkların demografik özellikleri, dünyada ve Türkiye'de PGH içindeki sıklığı…….7

Tablo 3. Fokal segmental glomerülosklerozun etyolojik olarak sınıflandırılması……...13

Tablo 4. FSGS gelişimi ile ilişkilendirilen genler, bulundukları kromozom, kalıtım şekli, sentezlenen protein ve tipik başlangıç yaşı……17

Tablo 5. DNA dizileme yöntemleri……...

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri ve etyolojik açıdan değerlenidirlmesi……..32

Tablo 7. Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların demografik özellikleri…..34

Tablo 8. Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların sekonder FSGS etyolojileri açısından değerlendirilmesi.....35

Tablo 9. Hastaların tanı anındaki tansiyon ölçümleri ve laboratuvar özellikleri.....37

Tablo 10. Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların tanı anındaki tansiyon ölçümleri ve laboratuvar özellikleri.....39

Tablo 11. Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların tanı anındaki idrar tetkiki özellikleri.....40

Tablo 12. Hastaların görüntüleme özellikleri.....41

Tablo 13. Hastaların böbrek biyopsisi ışık mikroskopi bulguları.....42

Tablo 14. Hastaların böbrek biyopsisi immünfloresans mikroskopi bulguları.....44

Tablo 15. Hastaların başlangıç tedavileri.....45

Tablo 16. Hastaların son kontrol viziti özellikleri.....50

Tablo 17. Genetik FSGS tanılı hastaların genetik analiz sonucu, aile öyküsü, tanı yaşı, tanı anı klinik ve tedavi özellikleri, son vizit değerlendirmeleri.....52

Tablo 18. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri.....53-54

Tablo 19. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların tanı anı laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....54-55

Tablo 20. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların böbrek biyopsisi ışık mikroskopi bulgularının karşılaştırılması.....56

Tablo 21. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların böbrek biyopsisi IFM bulgularının karşılaştırılması.....57

Tablo 22. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların SDBH gelişen döneme dek olan tedavi özelliklerinin karşılaştırılması.....58

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Glomerül ve Bowman kapsülünün yapısı……..5

Şekil 2. Glomerüler bazal membran ve podositler arasındaki ilişki……...6

Şekil 3. Hastaların tanı anı spot idrar protein kreatinin oranları.....36

Şekil 4. Hastaların tanı anı kronik böbrek hastalığı evreleri.....36

Şekil 5. Hastaların 16.hafta tedavi yanıtlarının karşılaştırılması……....46

Şekil 6. Hastaların başlangıç, 16. hafta ve son kontrol tedavileri…….47

Şekil 7. Primer, sekonder, genetik FSGS ayırıcı tanı algoritması.....66

KISALTMALAR

ABH	Akut böbrek hasarı
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACEi	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACTN4	α-aktinin-4
ANCA	Anti-nötrofilik sitoplazmik antikorlar
APOL1	Apolipoprotein L1
APSGN	Akut poststreptokokkal glomerülonefrit
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
CD2AP	CD-2 ilişkili protein
CLC-1	Kardiyotrofin benzeri sitokin-1
CMV	Sitomegalovirüs
CNI	Kalsinörin inhibitörü
CNV	Varyasyon kopya sayısı
CSA	Siklosporin A
CYC	Siklofosfamid
dNTP	Deoksiribonükleozid trifosfat
ddNTP	Dideoksiribonükleozid trifosfat
DM	Diabetes mellitus
DMSA	Dimerkaptosüksinik asit
EBV	Epstein-Barr virüs
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EGPA	Eozinofilik granülomlu polianjitis
EM	Elektron mikroskopisi
FK	Takrolimus
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
GBM	Glomerüler bazal membran
GFB	Glomerüler filtrasyon bariyeri
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GK	Glukokortikoid
GPA	Granülomlu polianjitis

HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HIVAN	HIV ilişkili nefropati
İFM	İmmünfloresans mikroskopi
IgAN	IgA nefropatisi
IM	Işık mikroskopisi
INF-2	İnverted formin-2
KBH	Kronik böbrek hastalığı
kDa	Kilodalton
KKB	Kalsiyum kanal inhibitörü
KLL	Kronik lenfositer lösemi
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LN	Lupus nefriti
MDH	Minimal değişiklik hastalığı
MesPGN	Mezangiyoproliferatif glomerülonefrit
MM	Multipl myelom
MMF	Mikofenolat mofetil
MN	Membranöz nefropati
MPA	Mikroskopik polianjitis
MPGN	Membranoproliferatif glomerülonefrit
MPO	Myeloperoksidaz
MPS	Masif paralel dizileme
Myo1E	Myozin 1E
NGS	Yeni nesil dizileme
NPHS1	Nefrin
NPHS2	Podosin
NS	Nefrotik sendrom
NSAİİ	Steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar
OD	Otozomal dominant
OR	Otozomal resesif
OSAS	Obstrüktif uyku apnesi sendromu

PGH	Primer glomerüler hastalıklar
PLA2R	M-tipi fosfolipaz A2 reseptörü
PR3	Lökosit proteinaz-3
RAS	Renin anjiyotensin sistem
RPH	Renal parankimal hasar
RTX	Ritüksimab
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SLE	Sistemik lupus eritematozus
suPAR	Serum çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü
TGF-β 1	Transforme edici büyüme faktör beta-1
THSD7A	Thrombospondin tip-1 domain-containing 7A
TİT	Tam idrar tetkiki
TRPC6	Geçici reseptör iyon kanalı 6
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
VUS	Klinik önemi bilinmeyen

I. TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZETLER

A. Özet

Sekonder ve Genetik FSGS Tanılı Hastalarda Etyoloji, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Giriş ve amaç: Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) glomerüllerin en az birinde segmental sklerozla karakterize; primer, sekonder (ilaçlar, obezite, viral infeksiyonlar vb.) ve genetik etyolojiye bağlı olarak gelişebilen bir glomerülonefrittir. Sekonder ve genetik FSGS tanılı hastaların tedavi yanıtı ve prognozu hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada sekonder ve genetik FSGS tanılı hastaların klinik, histopatolojik ve laboratuvar değerleri ile tedavi yaklaşımları ve tedaviye yanıtlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntemler: Çalışmaya 1987-2022 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Glomerüler Hastalıklar Polikliniğinde takipli, en az 16 hafta izlemine devam edilen, başka bir primer glomerüler hastalığı olmayan, 18 yaşından büyük, sekonder ve genetik FSGS tanılı 172 hasta dahil edildi. Hasta dosyalarından retrospektif olarak hastaların demografik verileri, tanı anı laboratuvar ve klinik özellikleri, böbrek biyopsileri, genetik test sonuçları, görüntüleme özellikleri, tedavi yaklaşımları ve tedaviye yanıtları, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişip gelişmediği ve transplantasyon yapılıp yapılmadığı not edildi. Hastalarda genetik FSGS'yi ve SDBH'yi ön gördürebilecek faktörler incelendi.

Bulgular: Hastalarımızın 103'ü kadındı (%59.8), hastaların ortalama tanı yaşları 38.46 ± 13.75 yıldı. Hastaların 29'u genetik FSGS, 141'i genetik dışı sekonder FSGS tanılı idi. Genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların 41'i obezdi, 21 hasta tek böbrekliydi. Hastalar ortanca 78 (38-134) ay takip edildi. 28 hastada takip süresince SDBH gelişmişti, bu hastaların 16'sına renal transplantasyon yapılmıştı. Genetik FSGS tanılı hastalarda ailede renal hastalık ($p<0.001$), ailede SDBH öyküsü ($p<0.001$) ve tanı anında hematüri ($p=0.005$) daha sıktı. SDBH gelişen hastalarda böbrek biyopsisinde global skleroza giden glomerül sayısı ($p=0.006$) ve C3 birikimi ($p=0.048$) daha sıktı.

Sonuçlar: Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS'nin ayırt edilmesi klinik pratikte önem arz etmektedir. Aile öyküsünde renal hastalık bulunan, hematürik, immünsüpresif tedaviye yanıtsız hastalarda genetik FSGS'yi akla getirip genetik test istemek önemlidir. Sekonder FSGS tanılı; tanı anında kreatinin değeri yüksek, biyopside skleroza giden glomerül oranı fazla ve C3 birikimi olan hastaları SDBH'ye gidiş açısından dikkatle izlemek gerekmektedir.

B. Abstract

Retrospective Evaluation of Etiology, Clinical and Laboratory Findings in Patients Diagnosed with Secondary and Genetic FSGS

Objective: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a glomerulonephritis characterized by segmental sclerosis in at least one of the glomeruli and may develop due to primary, secondary (drugs, obesity, viral infections, etc.), or genetic etiology. Knowledge of the treatment response and prognosis of patients with secondary and genetic FSGS is limited. In this study, we aimed to compare the clinical, histopathological, and laboratory findings, treatment options, and response to treatment in patients with secondary and genetic FSGS.

Patients and methods: This study included 172 patients diagnosed with secondary and genetic FSGS who were followed up at the Glomerular Diseases Outpatient Clinic of Istanbul Medical Faculty between 1987 and 2022, who were followed up for at least 16 weeks, had no other primary glomerular disease, and were older than 18 years of age. Demographic data, laboratory and clinical features at the time of diagnosis, renal biopsies, genetic test results, imaging features, treatment modalities and responses to treatment, development of end-stage renal disease (ESRD), and transplantation data were retrospectively obtained from patient files. Factors that may predict genetic FSGS and ESRD were analyzed.

Results: 103 of our patients were female (59.8%), and the mean age at diagnosis was 38.46 ± 13.75 years. Of these patients, 29 were diagnosed with genetic FSGS and 141 with non-genetic secondary FSGS. Forty-one patients with non-genetic secondary FSGS were obese, and 21 had a single kidney. The patients had a median follow-up of 78 (38-134) months. 28 patients developed ESRD during follow-up, 16 of whom underwent renal transplantation. Familial renal disease ($p<0.001$), familial ESRD ($p<0.001$), and hematuria at diagnosis ($p=0.005$) were more common in patients with genetic FSGS. The number of glomeruli with global sclerosis ($p=0.006$) and C3 accumulation ($p=0.048$) on renal biopsy was more frequent in patients with ESRD.

Conclusions: Differentiating between genetic and non-genetic secondary FSGS is important in clinical practice. In patients with a family history of renal disease, hematuria, or unresponsiveness to immunosuppressive therapy, it is important to consider genetic FSGS and request genetic testing. Patients diagnosed with secondary FSGS with a high creatinine value at the time of diagnosis, a high proportion of glomeruli with sclerosing glomeruli on biopsy, and C3 accumulation should be carefully monitored for progression to ESRD.

I. GİRİŞ

Fokal segmental glomerülosklerozis (FSGS), glomerüllerin en az birinde segmental sklerozun görülmesiyle karakterize bir histolojik hasar paternidir (1). Primer olarak podositopatilere veya sekonder olarak ilaçlar, virüsler, genetik mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Klinik özellikler, tedavi seçeneklerini belirleme ve hastalığın prognozunu tahmin etme açısından önemlidir (2). FSGS, etnik köken ve coğrafi bölgelere bağlı olarak değişen bir prevelansa sahiptir ve son yıllarda primer glomerüler hastalıklar (PGH) içindeki oranı artmaktadır. FSGS, çocuklarda %7-10, erişkinlerde %20-30 oranında ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür; PGH içinde en sık son dönem böbrek hastalığına (SDBH) sebep olan hastalıktır (2, 3). Türkiye'de yapılan böbrek biyopsilerinde FSGS, membranöz nefropatiden (MN) sonra en sık görülen ikinci PGH olarak belirtilmiştir ve 40 yaş altı PGH tanılı hastalarda en sık rastlanan patolojidir (4).

FSGS'de temel fizyopatolojik mekanizma mekanik stres, viral, toksik, immünolojik ve genetik faktörler gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak gelişen podosit hasarıdır. Podosit hasarı, glomerüler kapiller yüzeyde hasarlanmaya ve ilerleyici fokal segmental skleroza yol açabilir, podosit kaybı glomerülün %40'ını aştığında glomerülosklerozis belirgin hale gelir (5-7). FSGS, etyolojiye bağlı olarak farklı alt gruplara ayrılır.

1) Primer FSGS glomerüler permeabiliteyi artıran, podosit fonksiyonunu bozan, dolaşımda bulunan bir permeabilite faktörü ile ilişkilendirilmektedir (8). Primer FSGS tanısı histopatolojik olarak FSGS'nin izlenmesi ve sekonder sebeplerin dışlanmasıyla konmaktadır ve genellikle ani ve ciddi düzeyde proteinüri ile birlikte nefrotik sendrom bulguları görülmektedir (9).

2) Sekonder FSGS'ye virüsler, ilaçlar, maladaptif mekanizmalarla gelişen FSGS örnek verilebilir. Virüsler, podosit hasarına podositleri doğrudan enfekte ederek veya inflamatuvar sitokinler aracılığıyla neden olabilir; insan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1) en iyi bilinen viral etkendir. Eroin, pamidronat, sirolimus, kalsinörin inhibitörleri (CNI), tirozin kinaz inhibitörleri, lityum, interferonlar, anabolik steroidler ve antrasiklin grubu ilaçlar gibi çeşitli ilaçlar FSGS gelişimi ile ilişkilendirilmekte ve bazılarının podosit hücre iskeletine direkt toksik etkileri bulunmaktadır. Maladaptif FSGS, nefron başı hemodinamik stresin artması veya fonksiyone nefron sayısında azalma gibi nedenlerle gelişebilir ve podosit hasarı, glomerüler hipertrofi ve sklerotik değişikliklerle karakterizedir. Obezite, yüksek proteinli diyet, insülin direnci, artmış leptin düzeyi, kronik glomerüler ve tübüler hastalıklar gibi faktörler de maladaptif FSGS'nin gelişimine katkıda bulunabilir (10).

3) Genetik FSGS. FSGS etyolojisinde genetik sebepler de önemli oranda yer tutmaktadır. Bugüne kadar FSGS gelişimi ile ilişkilendirilebilen 50'den fazla potansiyel gen tanımlanmıştır (11). Genetik FSGS sporadik ya da ailesel geçişle görülebilir ve gelişiminde yatkınlık genleri ile yüksek penetran mutasyonlar rol oynar (12). Genetik testlerin kullanımı arttıkça, FSGS ile ilişkilendirilen yüksek penetran mutasyonlar daha sık tanımlanmaktadır (3). Genin penetransı, kalıtım şekli, sentezi bozulan proteinin fonksiyonu ve başlangıç yaşı gibi çeşitli faktörler FSGS seyrini etkileyebilir. FSGS hastalarının genetik mutasyonlarının etkisi hastalığın ciddiyetini belirler ve klinik bulgular çevresel ve epigenetik faktörlere bağlı olarak değişebilir (2, 13). Genetik FSGS tanısı, tedavi stratejilerini belirlemede önemlidir ve genetik alt tipte agresif immünsupresyonun rolü sınırlıdır. Çocukluk çağında başlayan genetik FSGS genellikle nefrotik sendrom ile ilişkilidir, ancak erişkin başlangıçlı genetik FSGS'de proteinüri genellikle daha düşüktür ve hastalığın seyri farklılık gösterebilir (9, 13). Erişkin başlangıçlı genetik FSGS'nin ortaya çıkışı, klinik seyri, histopatolojisi, tedaviye yanıtı konusunda halen yeterli bilgi bulunmamaktadır.

FSGS hastalarında proteinüri tanı ve prognoz açısından önemli bir bulgudur; nefrotik veya subnefrotik düzeyde proteinüri görülebilir. FSGS seyrinde nonselektif proteinüri yaygındır ve nefrotik sendromun diğer belirtileri de (hipoalbüminemi, ödem, lipidüri ve hiperkolesterolemi) görülebilir (10). Tanı anında hastalarda hipertansiyon, akut böbrek yetersizliği, hematüri değişken sıklıkta görülebilir (14). Spontan remisyon nadirdir; tedavisiz kalan hastalarda proteinüride artış ve SDBH gelişebilir. FSGS seyrinde ortalama 5-20 yıl içinde SDBH gelişir (15, 16). Bazal serum kreatinin düzeyi, proteinüri düzeyi, cinsiyet, histolojik alt tip, tübülointerstisyel fibrozis varlığı ve remisyon durumu prognozu belirlemede önemli faktörlerdir (17-19). Böbrek transplantasyonu sonrası primer FSGS nüksü sık görülmektedir, ancak sekonder ve genetik FSGS grubunda nakil sonrası nüks daha nadirdir (10, 14).

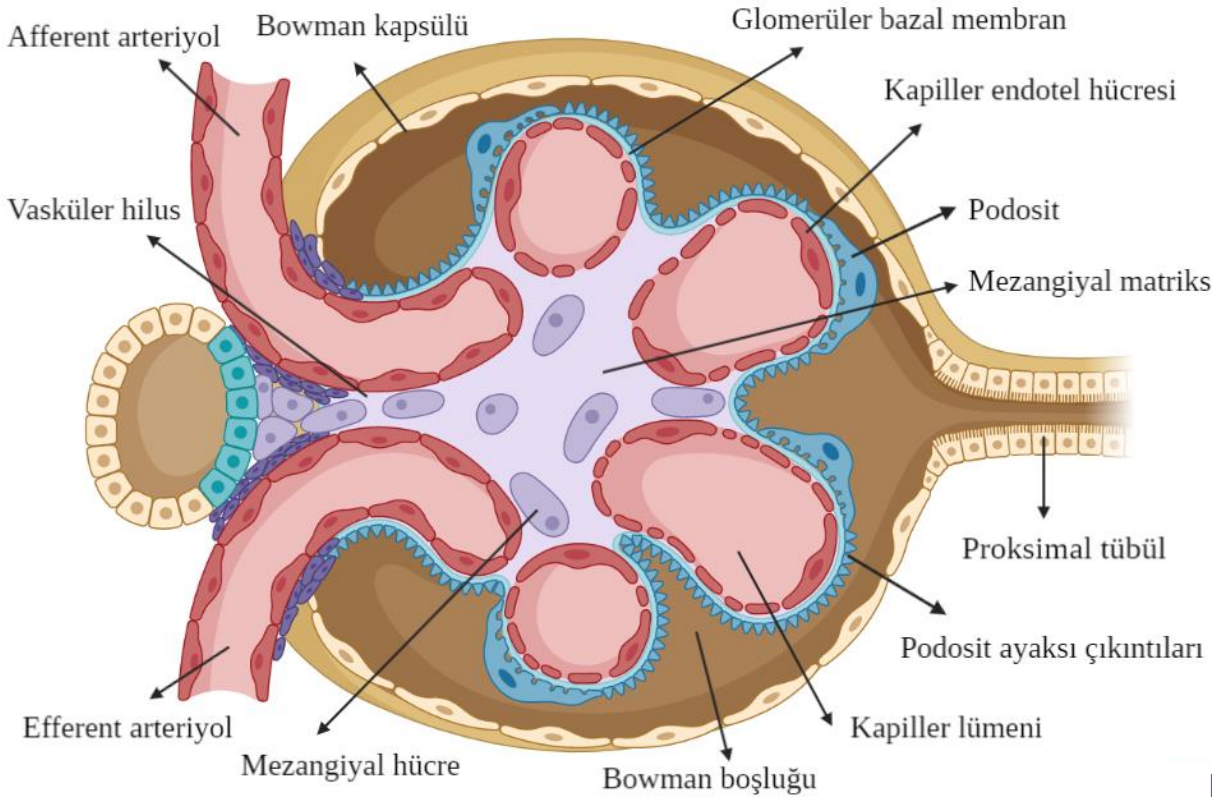
Primer, sekonder ve genetik FSGS alt tiplerini ayırt etmek tedavi yaklaşımını belirlemek için önemlidir. Tedavinin amacı renal fonksiyonları koruyarak tam remisyon sağlamaktır, bunun dışında semptomatik destek tedavisi de tedavinin önemli bir parçasıdır. FSGS hastalarında klinik seyir, prognoz tahmini, tedavi seçimi ve gerekirse genetik danışmanlık ihtiyacı açısından yol gösterici olacağından erişkin başlangıçlı genetik FSGS'nin tanınması son derece önemlidir ve bu konuda yapılacak yol gösterici çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

A. Glomerülün Yapısı ve Glomerüler Hastalıklar

1. Glomerülün Yapısı

Her böbrekte yaklaşık 1 milyon nefron bulunmaktadır. Nefron; glomerül, Bowman kapsülü, proksimal tübül, Henle kulbu ve distal tübülden oluşur. Glomerül; Bowman kapsülü içerisinde afferent ve efferent arteriyoller arasında yer alan kapiller damar ağı, bu ağı destekleyen mezangiyal matriks ve mezangiyal hücrelerden oluşmaktadır (20). Glomerülün yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.

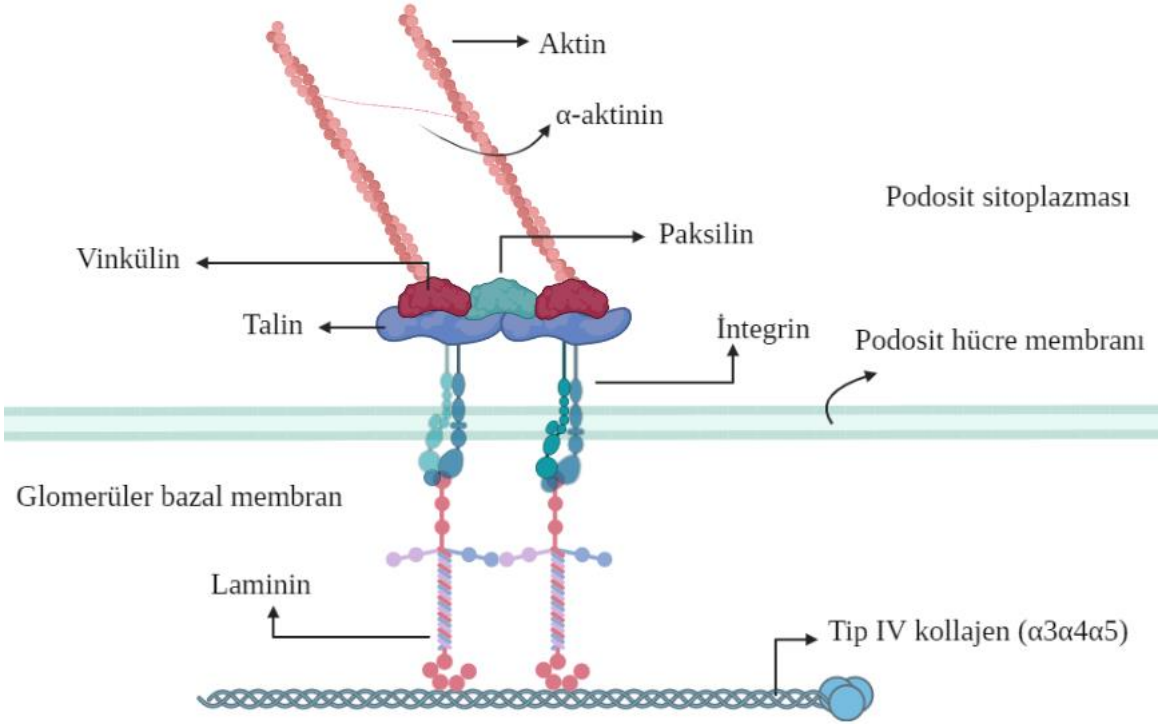


Şekil 1. Glomerül ve Bowman kapsülünün yapısı (www.biorender.com kullanılarak oluşturulmuştur)

2. Glomerüler Filtrasyon Bariyeri

Glomerüler bazal membran (GBM) üzerinde yer alan endotel hücrelerinin iç yapısı fenestralıdır. Kapiller damar ağı ve mezangiyum, dış yüzeyde podosit adı verilen Bowman kapsülünün visseral epitelini oluşturan hücrelerle desteklenmektedir. Podositler, ayaksı çıkıntıları ile GBM'ye tutunur, bu çıkıntılar birbirine özelleşmiş bir intersellüler bağlantı çeşidi olan slit diyafram ile bağlanır (21). GBM, kapiller endoteli ve podositler glomerüler filtrasyon bariyerini (GFB) oluşturur. Podosit ayaksı çıkıntılarının oluşturduğu slit diyafram GFB'nin stabilizasyonunda anahtar role sahiptir (22).

Slit diyaframın temel komponentini immunoglobulin süper ailesinden bir transmembran adezyon proteini olan nefrin (NPHS1) oluşturmaktadır (23). Nefrin GBM'ye podosin (NPHS2) adı verilen, stomatin protein ailesinin bir üyesi olan bir proteinle bağlanır. Podosin aynı zamanda GBM'nin lipid yapısı ve biyokimyasal özelliklerini düzenlemede de görev alır (24). Slit diyafram CD-2 ilişkili protein (CD2AP) aracılığıyla aktin hücre iskeletine bağlanır; bu bağlantı α-aktinin-4 (ACTN4), inverted formin-2 (INF-2) ve myozin 1E (Myo1E) aracılığıyla kontrol edilir (25-28). Aktin polimerizasyonu geçici reseptör iyon kanalı 6 (TRPC6) aracılığıyla hücre içine giren kalsiyumla regüle edilir (29).



Şekil 2. Glomerüler bazal membran ve podositler arasındaki ilişki (www.biorender.com kullanılarak oluşturulmuştur)

GBM; tip IV kollajen ağı, laminin, nidojen ve anyonik bir bariyer işlevi gören heparan sülfat yapıda proteoglikandan oluşmaktadır (22). Tip IV kollajen, alfa zincirlerden oluşan, üçlü sarmal yapıda ekstrasellüler bir proteindir. Üçlü alfa zinciri oluşturabilen altı alfa zincir çeşidi bulunmaktadır (α1-6) (30). Laminin ise α, β ve γ zincirlerinden oluşur, bazal membranın temel kollajen dışı glikoproteinidir ve glomerülogenez esnasında hücresel farklılaşmada rol oynar (31). Nidojen, tip IV kollajen ve laminin arasında bağlantıyı sağlamakla görevlidir (32). Podositler glomerüler bazal membrandaki laminine integrin ve α-distroglikanla bağlanır. Aktin hücre iskeleti ise talin, vinkulin ve paksilin aracılığıyla integrine; utrofin aracılığıyla α-distroglikana bağlanmaktadır. GBM ve podositler arasındaki ilişki Şekil 2'de gösterilmiştir (10).

3. Glomerüler Hastalıklar

Glomerüler hastalıklar asemptomatik tam idrar tetkiki (TİT) değişikliklerinden hayatı tehdit edici SDBH tablolarına dek farklı şekillerde karşımıza çıkabilen; primer ya da sekonder olarak böbreğin etkilenmesiyle gelişebilen hastalıklardır (33). Glomerüler hastalıkların seyrinde nefrotik sendrom (NS), nefritik sendrom, nefrotik ve non-nefrotik düzeyde proteinüri, izole hematüri, akut ve kronik böbrek yetersizliği gelişebilir. NS, nefritik sendrom, nefrotik ve non-nefrotik düzeyde proteinüri kavramları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Glomerüler hastalıkların seyrinde görülebilen bulgular

Nefrotik sendrom	Nefrotik düzeyde proteinüri	Non-nefrotik düzeyde proteinüri	Nefritik sendrom
Proteinüri	Proteinüri	Proteinüri	Hematüri
≥3.5 g/gün	≥3.5 g/gün	0.3-3.4 g/gün	Hipertansiyon
Hipoalbüminemi	Albümin genelde normal	Klinik semptom yok	Ödem
Ödem	Ödem minimal/yok		Albümin ↓/N
Hiperlipidemi	Lipidler genelde normal		
Lipidüri			

Glomerüler hastalıklar, primer renal patolojilerine bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi sistemik hastalıkların böbrek tutulumlarına ikincil de gelişebilmektedir. PGH içerisinde membranöz nefropati (MN), FSGS, IgA nefropatisi (IgAN), minimal değişiklik hastalığı (MDH), membranoproliferatif glmerülonefrit (MPGN), mezangiyoproliferatif glomerülonefrit (MesPGN) daha sık görülmektedir. PGH, SDBH'nin üçüncü en sık sebebidir (34). PGH'nin demografik özellikleri, dünyada ve Türkiye'de PGH içindeki sıklığı Tablo 2'de gösterilmiştir. Sekonder glomerüler hastalıklara diyabetik nefropati, sistemik lupus eritematozusun (SLE) böbrek tutulumu, multipl myelom (MM), post-infeksiyöz glomerülonefrit, vaskülitler örnek verilebilir.

Tablo 2. Primer glomerüler hastalıkların demografik özellikleri, dünyada ve Türkiye'de PGH içindeki sıklığı

	Yaş-Cinsiyet	ABD PGH	UK PGH (%)	TR PGH %
Membranöz nefropati	>40 yaş – E	3. en sık	%29.4	%28.8
Fokal segmental glomerüloskleroz	E	En sık	-	%19.3
IgA nefropatisi	15-35 yaş, E	2. en sık	%38.8	%17.2
Minimal değişiklik hastalığı	2-6 yaş, E	-	%9.8	%6.5
Membranoproliferatif GN	6-30 yaş, K=E	-	-	%12.9
Mezangiyoproliferatif GN	6-18 yaş, K=E	-	-	%6

(GN: glomerülonefrit, PGH: primer glomerüler hastalık, NS: nefrotik sendrom, IgA: İmmünglobulin A, ABD: Amerika Birleşik Devletleri, UK: Birleşik Krallık)

a. Membranöz Nefropati

MN, erişkinlerde nefrotik sendromun en sık primer glomerüler sebebidir. NS gelişen erişkinlerin %20-30'unda sebep MN'dir. En sık 40 yaş üstü erkeklerde görülmektedir. Vakaların %20'si malignite [solid tümörler, melanoma, bazı hematolojik maligniteler Kronik lenfositer lösemi (KLL), Hodgkin-dışı lenfoma vb.], infeksiyonlar [Hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV), parazitler, sifiliz vb], otoimmün hastalıklar [SLE, diabetes mellitus (DM), romatoid artrit, Sjögren sendromu, dermatomyozit, IgG4 ilişkili hastalık, ANCA-ilişkili vaskülitler vb.] ve çeşitli ilaçlar ve toksinlere [steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), lityum, probenesid, d-penisilamin vb.] ikincil gelişmektedir. Primer MN ise otoimmün, glomerüler, böbreğe sınırlı bir hastalıktır. M-tipi fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R) ve thrombospondin tip-1 domain-containing 7A (THSD7A)'ya karşı gelişen antikorlar primer MN gelişiminde rol oynadığı bilinen antikorlardandır (35). Işık mikroskopide (IM), GBM'de kalınlaşma izlenir, hücresel proliferasyon ve hücresel infiltrasyon genelde izlenmez veya yoka yakındır (36). MN tanılı hastaların %80'e yakını NS ile karşımıza çıkmaktadır, NS gelişmeyen hastalarda da asemptomatik proteinüri en önemli bulgudur (37). Tedavi yanıtı ve prognoz altta yatan sebebe bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Hastaların üçte birinde spontan remisyon gelişmektedir. 10 yıllık renal sağ kalım tam remisyona giren hastalarda %100, kısmi remisyona giren hastalarda %90, remisyona girmeyen hastalarda ise %50 seviyesindedir (38).

b. İmmünglobulin A Nefropatisi

IgAN dünyada en sık görülen primer glomerüler hstalıktır. Kronik böbrek hastalığının en sık sebebi olan IgAN seyrinde 20 yıl içinde hastaların %40'ında SDBH gelişmektedir. Yıllık insidansı 2-10/100.000 kişidir. Sıklıkla 20-30'lu yaşlarda görülmektedir. Erkeklerde 2-3 kat daha sıktır. İmmünfloresan mikroskopide mezangiyal alanda IgA birikimi izlenmesiyle karakterizedir. Hastalarda tipik olarak ataklarla makroskopik hematüri izlenmektedir. Ataklar genellikle üst solunum yolları infeksiyonu ve gastrointestinal sistem infeksiyonunu takiben gelişmektedir. Ataklar arasında hastaların mikroskopik hematürisi genellikle sebat etmektedir. Hastalığa özgü bir tedavi modalitesi olmamakla beraber, kan basıncının kontrol altına alınması, proteinüriyi azaltıcı destek tedavilerin renal sağkalımı artırmada etkili olduğu bilinmektedir (39). 10 yıllık sürede tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) %50'den fazla azalma veya SDBH'ye gidiş hastaların %20-30'unda izlenmektedir (40).

c. Minimal Değişiklik Hastalığı

MDH, 1 yaş altı çocuklarda gelişen NS vakalarının %70-90'ını oluştur. Erişkinlerde idiopatik NS hastalarının %10-15'inden MDH'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Erişkin hastalarda insidansı net olarak bilinmemektedir. İdiopatik olarak gelişebildiği gibi nadiren Hodgkin hastalığı, lityum, NSAİİ kullanımı gibi sebeplerle de ilişkilendirilebilir. Hastalar genellikle NS kliniği ile başvurmaktadır. Steroide yanıt genellikle çok iyi olduğu için çocuk yaştaki vakalara renal biyopsi yapılmamaktadır. Erişkin hastalara yapılan biyopsilerde ışık mikroskopide değişiklik izlenmemesiyle karakterizedir. Elektron mikroskopide podositlerin ayaksı çıkıntılarında yaygın silinme izlenmektedir. İmmünfloresan incelemede birikim görülmemektedir (41). SDBH'ye gidiş nadirdir, daha çok steroid dirençli ve akut böbrek hasarı tablosunda başvuran hastalarda izlenmiştir (42, 43).

d. Membranoproliferatif Glomerülonefrit

MPGN tek başına bir hastalık değil renal biyopside izlenen glomerüler hasarın tipi olarak tanımlanmaktadır. Nadir görülen bir hastalıktır, prevalansı Avrupa'da 12-16/100.000 kişidir. Işık mikroskopide mezangiyal hipersellülerite, endokapiller proliferasyon ve GBM'de çift kontur görünümüyle karakterizedir. Primer olarak görülebileceği gibi otoimmün hastalıklar (SLE, Sjögren sendromu), infeksiyonlar (HCV, HBV, kronik bakteriyel, fungal ve paraziter infeksiyonlar) ve hematolojik hastalıkların (Hodgkin-dışı lenfoma, monoklonal gammopatiler) seyrinde de gelişebilir (44). Geçmiş yıllarda elektron mikroskopideki değişikliklere göre MPGN tip I (mezangiyum ve subendotelyal aralıkta immün depolanma), II (glomerül, tübül ve Bowman kapsülünün bazal membranlarında, sürekli, kurdele benzeri immün birikim-dense depozit hastalığı) ve III (MPGN tip I'e ek olarak subepitelyal birikimin de izlendiği alt grup) olarak sınıflandırılmaktaydı (45, 46). Günümüzde ise etyopatolojik olarak daha net bir ayrıma imkan vermesi nedeniyle immünfloresan mikroskopideki bulgulara bağlı olarak kompleman aracılı C3-glomerülopatisi ve immün-kompleks aracılı MPGN olarak iki alt grupta incelenmektedir. Asemptomatik üriner anomalliklerinden, NS, nefritik sendrom ve akut böbrek yetersizliğine varan değişken kliniklerle ortaya çıkabilir. Glukokortikoid (GK) ve diğer immünsupresif tedavilere yanıt genellikle kötüdür. SDBH ilerleme riski %41 olup iki alt grupta da benzerdir (44).

e. Mezangiyoproliferatif Glomerülonefrit

MesPGN birbirinden farklı klinik ve etyolojilerle karşımıza çıkabilen, tam olarak patogenezi açıklanamayan, tek başına bir hastalık olmaktan çok histolojik bir değişiklik olarak tanımlanan GN alt tipidir. Işık mikroskopide diffüz mezangiyal proliferasyon görülmesiyle

karakterizedir. İmmünfloresan mikroskopide sıklıkla mezangiyumda diffüz IgM ve C3 birikimi görülmekle beraber izole C3, C1q ve IgG birikimleri de görülebilmektedir. IgAN, lupus nefriti, C3 glomerulopatisi, IgM nefropatisi, C1q nefropatisi, post-infeksiyöz GN seyrinde mesPGN karakterinde lezyonlar görülebilir; eşlik eden mezangiyum dışı birikimler altta yatan sebebi tanımada faydalıdır. Persiste eden mikroskopik veya makroskopik hematüriye eşlik eden hafif düzeyde proteinüriyle ortaya çıkmaktadır. Hastalık prognozu immünfloresan mikroskopi bulguları ile doğrudan ilişkilidir. 30 yıllık renal sağ kalım %50 düzeyindedir (47).

f. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati diyabetin majör mikrovasküler komplikasyonlarındandır ve SDBH'nin tüm dünyada en sık sebebidir. Fizyopatolojik olarak böbreklerde izlenen ilk değişiklik hiperfiltasyondur. Histopatolojik incelemede diffüz, nodüler mezangiyal genişleme (Kimmelstiel-Wilson nodülleri); glomerüler bazal membranda kalınlık artışı en önemli bulgulardır. SDBH evresine yaklaştıkça renal biyopsilerde tübülointerstisyel değişiklikler ortaya çıkmaktadır (interstisyel fibrozis, tübüler atrofi); afferent ve efferent arteriyolde hiyalinosis de izlenebilmektedir. Mikroalbüminüri hastalık seyrinde ilk gelişen bulgudur. Hastalık progresyonuyla beraber proteinüri aşikar hale gelir (nefrotik düzeye ulaşabilir), hastalarda kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişir. Glisemik kontrolü sağlamak, proteinüriyi ve kan basıncını kontrol altına almak hastalık progresyonunu yavaşlatacak en önemli adımdır (48).

g. Sistemik Lupus Eritematozus

SLE; kronik, otoimmün, multisistemik (cilt, eklemler, böbrek, seröz membranlar, kalp kapakları, sinir sistemi, hematopoetik sistem vb) bir hastalıktır. Sıklıkla genç kadınlarda görülür. Renal tutulum varlığı ve tipi; hastalık prognozu, sağkalım ve tedavi seçimi açısından önem arz etmektedir. Lupus nefriti (LN) immünkompleks nefritlerinin tipik örneğidir. Hastalar asemptomatik üriner anomalliklerden (non-nefrotik düzeyde proteinüri, mikroskopik hematüri) hızlı ilerleyici glomerülonefrit tablosuna dek değişen klinik spektrumda karşımıza çıkabilir. SLE tanısı alan hastaların %35'inde tanı anında LN mevcuttur. LN histopatolojik özelliklerine göre altı sınıf olarak incelenmektedir (sınıf I- minimal mezangiyal LN, sınıf II- mezangiyal proliferatif LN, sınıf III- fokal proliferatif LN, sınıf IV- diffüz proliferatif LN, sınıf V- membranöz LN, sınıf VI- sklerozan LN). Sınıf V LN nefrotik sendromla karşımıza çıkabilmekte; FSGS ayırıcı tanısında yer almaktadır. Tedavide GK'ler başta olmak üzere çeşitli immünsupresif ajanlar kullanılabilmektedir (49, 50).

h. Diğer Glomerüler Hastalık Sebepleri

Multipl myelom (MM), amiloidoz, postinfeksiyöz glomerülonefrit, vaskülitler de sık görülen sekonder glomerüler hastalıklardandır.

Paraproteinemik böbrek hastalıkları nefronda immünglobulin birikimiyle gelişen glomerüler ya da tubulointerstisyel hasarın izlendiği hastalıklardır.

Tüm dünyada herhangi bir sebeple yapılan böbrek biyopsilerinin %2'sinde amiloidoza rastlanmaktadır (51). Tanı histopatolojik olarak birikimlerin gösterilmesiyle konmaktadır. AL amiloidoz monoklonal immünglobulin hafif zinciri birikimiyle seyrederken, AA amiloidoz kronik infeksiyonlar (bronşektazi), otoimmün (romatoid artrit) ve otoinflamatuvar hastalıklara (ailevi akdeniz ateşi) sekonder olarak üretimi artan serum amiloid A proteininin birikimiyle ilişkilidir (52, 53). AL amiloidoz tanılı hastaların %50-80'inde, AA amiloidoz tanılı hastaların %97'sinde renal tutulum mevcuttur (53, 54). Hastalar NS, nefrotik veya non-nefrotik düzeyde proteinüri, KBH, kresentrik glomerülonefrit, akut böbrek hasarı gibi farklı kliniklerde karşımıza çıkabilir.

MM sıklıkla böbrek tutulumuyla seyreden, morbid ve mortal sonuçlara yol açabilen, paraproteinemiyle seyreden bir plazma hücre hastalığıdır. Monoklonal paraprotein artışına eşlik eden anemi, litik kemik lezyonları, hiperkalsemi ve renal tutulumla tanı konmaktadır. Tanı anında hastaların %40'ında serum kreatinini yüksek saptanır, hastaların %10'unun ise tanı anında diyaliz ihtiyacı mevcuttur. Hastalık seyrinde protenüri ve akut böbrek hasarı (ABH) gelişebilir. ABH'nin en önemli sebebi hafif zincir silindir (cast) nefropatisidir. Sistemik kemoterapi ve/veya otolog kemik iliği nakli kararı hastaların risk durumuna göre değerlendirilerek verilmektedir (55).

Bakteriyel infeksiyon ilişkili glomerülonefritler üç ana başlık altında incelenmektedir. Akut poststreptokokkal glomerülonefrit (APSGN) genellikle pediatrik yaş grubunda görülür. İnfeksiyonu takiben 1-8 hafta içerisinde ani klinik başlangıçla gelişir. Mikroskopik incelemede diffüz endokapiller hipersellülarite izlenir; eksudatif glomerulonefrit olarak da adlandırılmaktadır. Stafilokok infeksiyonu ilişkili glomerülonefrit genellikle infeksiyonlar eş zamanlı olarak görülmektedir. Mezangiyal ve endokapiller hipersellüleride görülebilmektedir. ABH, hematüri, nefrotik düzeyde proteinüriyle karşımıza çıkabilmektedir. Subakut bakteriyel endokarditte histopatolojide kresentler de görülebilir. Şant nefritinde ise membranoproliferatif glomerulonefrit paterni izlenir. Ayrıca viral [Hepatit A virüsü (HAV), HBV, HCV, HIV], fungal, protozoal infeksiyonlar zemininde de GN gelişebilmektedir. Tedavide antibiyoterapi, kan basıncı kontrolü, kortikosteroidler, su ve tuz kısıtlaması önerilmektedir. Genellikle SDBH'ye gidiş izlenmez (56).

Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler; sistemik, ciddi mortal ve morbid sonuçlara yol açabilen, küçük damar tutulumuyla giden vaskülitlerdir. Granülomlu polianjitis (GPA), mikroskopik polianjitis (MPA), eozinofilik granülomlu polianjitis (EGPA) bu gruba örnek gösterilebilir. Hastalık lökosit proteinaz-3 (PR3-ANCA) veya myeloperoksidaza (MPO-ANCA) karşı gelişen otoantikorlarla oluşmaktadır. Küçük damar vaskülitlerinin seyrinde GN gelişebilmektedir. Böbrek biyopsisinde kresentler izlenen bu hastaların immünfloresan mikroskopisinde immün birikim görülmez (pauci-immune). Ani gelişen nefritik sendrom bulgularına ek olarak, konstitüsyonel semptomlar, palpabl purpura, mononöritis multipleks, alveolar hemoraji, üveit, episklerit, gastrointestinal sistemde ülserasyon ve perforasyon gibi diğer sistem bulguları da kliniğe eşlik edebilir. Tedavinin temelini immünsupresif ajanlar oluşturmaktadır; bazı hastalarda plazmaferez de tedavide kullanılabilmektedir (57).

B. Fokal Segmental Glomerüloskleroz

1. Tanım

1925 yılında dejenerasyonla ilişkili lipoid nefroz ilk kez Theodor Farr tarafından gösterilmiştir. 1957 yılında ise Arnold Rich tarafından bu lezyonlar ‘FSGS’ ismiyle tanımlanmıştır. 1970 yılında ilk kez FSGS’nin bir glomerülonefrit alt grubu olduğundan söz edilmiştir (58, 59). Günümüzde ise FSGS tek bir hastalık olarak değil; böbrek biyopsisinde glomerüllerin en az birinde segmental sklerozun görülmesiyle karakterize histolojik değişiklik olarak tanımlanmaktadır. “Fokal” tutulum kavramıyla; renal korteksin heterojen tutulumu kast edilmektedir; bu sebeple biyopsi kesiti alanında skleroza rastlanmayabilir. “Segmental” skleroz ise glomerüler yumağın segmental olarak tutulumu anlamına gelmektedir (1).

Primer podositopati neticesinde oluşabildiği gibi; ilaçlar, nefron kaybı, viral infeksiyonlar gibi sebeplere ikincil de gelişebilir (60). FSGS’ye sebep olabilen; çocukluk ve/veya erişkin başlangıçlı kliniğe yol açabilen 50’den fazla genetik mutasyon bildirilmiştir (13). Hastalarda NS, hematüri, hipertansiyon, NS olmaksızın nefrotik veya non-nefrotik düzeyde proteinüri, başvuru anında kreatinin yüksekliği görülebilmektedir (17, 61).

Primer, genetik ve sekonder sebeplere (virüsler, ilaçlar, maladaftif tip vb.) bağlı FSGS gelişebilir. Klinik ve patolojik özellikleri yer yer birbiriyle örtüşen bu alt grupları birbirinden ayırt etmek tedavi seçeneklerini belirleme ve hastalığın prognozunu ön görme açısından önemlidir (2).

2. Epidemiyoloji

FSGS prevelansı etnik köken ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekle beraber son yıllarda PGH içerisindeki oranı yükselmektedir (3, 10). Siyahilerde muhtemelen Apolipoprotein L1 (APOL1) ve MYH9 proteinin fazla eksprese olması nedeniyle 5 kat fazla görülmektedir (62, 63). İnsidansı 0,2-1,8/100.000 kişi/yıl olarak belirtilmiştir (64). NS görülen çocukların %7-10'undan, erişkinlerin %20-30'undan sorumludur (2). Erkeklerde kadınlardan 1.5 kat daha sık görülmektedir (3). Türkiye'de yapılan böbrek biyopsilerinde MN'den sonra en sık görülen ikinci PGH'dır (%19,3); 40 yaş altı hastalarda ise en sık rastlanan patolojidir (%21,3) (4). PGH içinde en sık SDBH'ye sebep olan hastalıktır (3).

3. Fizyopatloji

a. Etyopatogenez

Tablo 3. Fokal segmental glomerülosklerozun etyolojik olarak sınıflandırılması

Primer (idyopatik) FSGS
- Muhtemel dolaşan permeabilite faktörü

Sekonder FSGS

Ailevi/Genetik
- Nefrin mutasyonu (*NPHS1*)
- Podosin mutasyonu (*NPHS2*)
- α-aktinin mutasyonu (*ACTN4*)
- *TRPC6* mutasyonu
- Wilms tümör süpresör mutasyonu (*WT1*)
- İnverted formin-2 mutasyonu (*INF2*)
- Fosfolipaz C epsilon 1 mutasyonu (*PLCE1*)
- *APOL1* risk alleleri

Virüs ilişkili
- HIV-1
- Parvovirüs B19
- Simian virüs 40 (SV40)
- Sitomegalovirüs (CMV)

İlaç ilişkili
- Eroin
- İnterferon
- Lityum
- Pamidronat
- Sirolimus
- Anabolik steroidler
- Tirozin kinaz inhibitörleri

Maladaptif

Azalmış nefron kitlesi
- Oligomeganefron
- Çok düşük doğum ağırlığı
- Tek taraflı renal agenezi
- Renal displazi
- Reflü nefropatisi
- Kortikal nekroz sekeli
- Cerrahi nefrektomi
- Kronik allograft nefropatisi
- Herhangi bir ileri evre böbrek hastalığı

Normal nefron kitlesi
- Hipertansiyon
- Ateroemboli / vazookluziv süreçler
- Obezite
- Artmış yağsız vücut kitlesi
- Siyanotik konjenital kalp hastalığı
- Orak hücreli anemi

FSGS gelişiminde başlatıcı faktör podositlerin hasarlanmasıdır. Bu hasar mekanik stres neticesinde oluşabileceği gibi çeşitli viral, toksik, immünolojik ve genetik faktörlerin etkisiyle de ortaya çıkabilmektedir (5). Etyolojide farklı sebepler yer alsa da hasar ortak mekanizmayla

oluşmaktadır. Nekroz, apoptoz ve/veya ayrışma sebebiyle podositler idrarla kaybedilir, açıkta kalan glomerüler kapiller yüzey hasarlanmaya meyillidir (65). Bu yüzey sağlıklı podositlerin hipertrofisi ile kapatılmaya çalışılır (66). Glomerüler intrakapiller hipertansiyon neticesinde gelişen kayma gerilimi podosit hasarının artmasına ve ilerleyici fokal segmental skleroza sebep olur (6). Podositler proliferasyon yeteneği olmayan post-mitotik dönemde hücrelerdir (7). Podositlerin %40'ından fazlası kaybedildiğinde glomerülоskleroz aşikar hale gelir (67). Etyolojiye bağlı olarak hasarın gelişim hızı, türü ve klinik gidişat değişebilmektedir. Etyolojiye göre farklı sınıflandırmalar mevcuttur. Primer, viral infeksiyonlarla ilişkili, ilaçlarla ilişkili, maladaptif, genetik ve APOL1 ilişkili FSGS olmak üzere 6 ana alt gruba ayrılır. Fokal segmental glomerülosklerozun etyolojik olarak sınıflandırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

(1). Primer FSGS

Primer FSGS gelişiminde podosit fonksiyonunu bozan, glomerüler permeabiliteyi artıran, dolaşmakta olan, sitokin yapıda olduğu düşünülen, permeabilite faktörü etkilidir (8). Permeabilite faktörünün varlığına kanıt olarak transplantasyon sonrası erken dönemde nüks eden ve plazmafereze iyi yanıt veren hastalar gösterilmektedir (68, 69). Permeabilite faktörün varlığına en kuvvetli kanıtlardan biri olan bir vakada FSGS tanılı alıcıya nakil yapıldıktan sonra hastalığın nüksettiği (proteinüri, hipoalbüminemi, böbrek biyopsisinde podositlerin ayaksı çıkıntılarında silinme); aynı böbreğin diyabetik nefropati nedeniyle SDBH gelişen başka bir hastaya nakledilmesinin ardından böbrek fonksiyonlarının korunduğu bildirilmiştir (70). FSGS tanılı hastaların serumunun enjekte edildiği farelerde podosit ayaksı çıkıntılarında gelişen silinmenin ve proteinüri miktarının arttığı gösterilmiştir (71, 72). FSGS tanılı hasta serumunun podosit kültüründe fokal adezyon komplekslerini bozup, vazodilatörle stimüle edilen fosfoproteini fosforile ederek hücre mobilitesini etkilediği gösterilmiştir (73, 74).

Kardiyotrofin benzeri sitokin-1 (CLC-1), serum çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR), anti-CD40 antikoru, ApoA1b, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi bazı sitokinler olası permeabilite faktörleri olarak düşünülmüştür (75). CLC-1, 22–25 kDa ağırlığında, rekürren FSGS vakalarında özellikle yüksekliği saptanan, podosit kültürlerinde nefrin ekspresyonunu azalttığı gösterilen, interlökin-6 ailesinden bir sitokindir (76). suPAR ise 20-50 kDa ağırlığında, podositlerdeki β3-integrini aktive ederek aktin hücre iskeletinin reorganize eden ve podosit ayaksı çıkıntılarında silinmeye yol açtığı düşünülen bir proteindir. suPAR düzeyi primer FSGS hastalarının üçte ikisinin serumunda yüksek saptanmış; özellikle transplantasyon sonrası nüks eden vakalarda suPAR düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (77). suPAR düzeyinin sepsis, malignite gibi sistemik inflamasyonun izlendiği durumlarda ve böbrek yetersizliğinin aşikar hale gelmesiyle

yükselebildiği bilindiğinden bu yükseklik her zaman FSGS gelişimi ile ilişkilendirilemeyebilir (78, 79). Permeabilite faktörünün varlığını destekleyen kanıtlar olmasına karşın olası faktörler olan CLC-1, suPAR, anti-CD40 antikoru ve ApoA1b'nin etkinliği tam olarak kanıtlanamamıştır (80).

Primer FSGS tanısı histopatolojik olarak FSGS'nin izlenmesi ve sekonder sebeplerin dışlanmasıyla konmaktadır. Ani ve ciddi düzeyde proteinüriye (bazen 20 g/gün'e dahi varabilen) genellikle NS eşlik etmektedir (9).

(2). Viral İnfeksiyonlarla İlişkili FSGS

Virüsler FSGS'ye podositleri direkt infekte ederek veya inflamatuvar sitokinler aracılığıyla podosit hasarı oluşturarak sebep olabilmektedir. HIV-1 podositlere ve tübüler epitel hücrelerine direkt etki ederek FSGS'ye yol açtığı en iyi bilinen viral etkendir (81). Antiretroviral tedavi altındaki bireylerde CD-4 hücre sayısı normal düzeye çıksa dahi HIV-1'in tübüler epitelyal hücrelerde kalabildiği gösterilmiştir (82). Tedavi almayan hastalarda progrese olan FSGS, HIV ilişkili nefropati (HIVAN) tablosuna sebep olmaktadır. HIVAN glomerüler kollaps ile seyredebilen, hızlı seyirli, ağır bir kliniğe sebep olabilmektedir (83). HIVAN patogenezinde *nef* ve *vpr* isimli viral genlerin etkili olabileceği *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (84, 85). APOL1 risk alleli taşıyan hastalarda HIV ilişkili podosit hasarı riski daha fazladır (86). Parvovirüs B19, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü ve simian-40 virüsü FSGS'ye yol açtığı düşünülen diğer virüslerdir (87). *Schistosoma mansoni*, *Plasmodium* (malaria) ve filiariazis gibi daha nadir görülen bazı paraziter infeksiyonların da doğal bağışıklık sistemini aktive ederek podosit hasarına sebep olabildiği bildirilmiştir (88-90).

(3). İlaç İlişkili FSGS

Eroin, pamidronat, sirolimus, CNI (10), tirozin kinaz inhibitörleri (91), lityum (92), interferon α, β, γ, anabolik steroidler (93) ve antrasiklin grubu ilaçlar FSGS gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Eroin, FSGS ile ilişkilendirilen ilk ilaçtır. Kullanılmakta olan eroinin saflığının artmasıyla eroin nefropatisi sıklığı azalmıştır (94). Pamidronatın osteoklastların aktin hücre iskeletine direkt toksik etkisi bilinmektedir. Pamidronat ilişkili FSGS'nin de podosit hücre iskeleti üzerine toksik etkiyle geliştiği düşünülmektedir. Glomerüler kollaps ile seyredebilen bu tablo ilacın kesilmesiyle genellikle geriye dönmektedir (95). Kan sirolimus seviyesinin yüksekliği, slit diyafram ve podosit hücre iskeletinde kritik rolü olan bazı proteinlerin (örn. nefrin) ekpresyonunu azaltarak (96), FSGS gelişimi ile ilişkilendirilmekte (97); FSGS tanılı hastalarda da hastalık alevlenmesine sebep olmaktadır (98). Podositler üzerinde interferon α ve β reseptörleri yer almaktadır; interferon γ ise majör histokompatibilite

kompleksi-II antijeni aracılığıyla podositlere direkt etki ederek glomerüler kollaps ile seyreden FSGS'ye sebep olabilmektedir (99). İnterferon tedavisi altında FSGS gelişen hastalarda da APOL1 risk alleli saptanması interferonun ikinci vuruş hipotezini desteklemektedir (100). Antrasiklin grubu ilaçlar FSGS gelişiminde rol oynamaktadır; hali hazırda doksorubisin FSGS fare modeli üretilmesinde podosit toksini olarak kullanılmaktadır (101).

(4). Maladaptif FSGS

Maladaptif FSGS nefron sayısı normalken nefron başı hemodinamik stresin artması veya fonksiyone nefron sayısında azalma ile gelişebilir. Nefron başına düşen GFR'nin artışı ve genellikle eşlik eden intraglomerüler hipertansiyon; podositlerde hipertrofi, stres ve yıkıma neden olur. Glomerülde ekstrasellüler matriks birikiminin de etkisiyle progresif glomerül hipertrofisi izlenir (102). Glomerüler hipertrofi neticesinde glomerüler kapiller yüzeyde oluşan kayma gerilimi ise podosit hasarını arttırır (6). Maladaptif FSGS tanılı hastaların böbrek biyopsilerinde sklerotik değişiklikler ekseriyetle perihiler bölgededir ve ayaksı çıkıntılarda parsiyel düzleşme izlenmektedir (103).

Fonksiyone nefron sayısında azalmaya örnek olarak prematür doğum (104), reflü nefropatisi (105), tek taraflı renal agenezi, nefrektomi öyküsü (106) verilebilir. Total GFR'nin ve nefron başı hemodinamik stresin arttığı durumlara obezite (107), yüksek proteinli diyet (108), androjen kullanımı (93), siyanotik kalp hastalıkları (109), obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) (110) örnek verilebilir.

Obezite ilişkili FSGS'de artan insülin direncinin etkisiyle transkapiller basınç gradyenti ve büyüme faktörlerinin üretiminin artmasıyla glomerüler hipertrofi geliştiği düşünülmektedir. Artan leptin düzeyinin de transforme edici büyüme faktör beta-1 (TGF-β 1)'ini artırarak glomerüloskleroza katkı sağladığı düşünülmektedir (111).

Kronik glomerüler ve tübüler hastalıklar da toplam fonksiyone nefron sayısını azaltarak primer böbrek hastalığına ek olarak ortak fizyopatolojik sonuçla maladaptif FSGS gelişimine sebep olabilmektedir (2).

(5). Genetik FSGS

Genetik FSGS sporadik ya da ailesel geçişle görülebilir. Gelişiminde yatkınlık genleri ve/veya yüksek penetran mutasyonlar rol oynamaktadır. FSGS'ye yatkınlık genlerini taşıyan bireylerin tamamında FSGS gelişmeyebilir. APOL1 yüksek riskli allellerini taşımak, PDSS haplotipi taşımak ve benzeri yatkınlık genleri bu duruma örnek teşkil eder (12, 112). Genetik testlerin yaygın kullanımıyla Mendelian ya da maternal kalıtımla aktarılan, FSGS ile ilişkilendirilen, yüksek penetran mutasyonların tanımlanma sıklığı artmaktadır (3). FSGS

gelişimi ile ilişkilendirilen genler, bulundukları kromozom, kalıtım şekli, sentezlenen protein ve tipik başlangıç yaşı Tablo 4'te gösterilmiştir. Monogenik FSGS ile ilişkilendirilebilecek 50'den fazla potansiyel gen tanımlanmıştır (11).

Tablo 4. FSGS gelişimi ile ilişkilendirilen genler, bulundukları kromozom, kalıtım şekli, sentezlenen protein ve tipik başlangıç yaşı

Gen	Kromozom	Kalıtım	Protein	Klinik başlangıcı
Glomerüler bazal membran proteinleri				
COL4A3	2q36-q37	OR	α3 tip IV kollajen	Çocukluk, Erişkin başlangıç
COL4A4	2q35-q37	OR	α4 tip IV kollajen	Çocukluk, Erişkin başlangıç
COL4A5	Xq22	X	α5 tip IV kollajen	Çocukluk, Erişkin başlangıç
LAMA5	20q13.2	OD	Laminin α 5	Erişkin başlangıç
Slit diyafram proteinleri				
NPHS1	19q13.1	OR	Nefrin	Konjenital NS, Çocukluk
NPHS2	1q25.2	OR	Podosin	Erken çocukluk, Adölesan, Erişkin başlangıç
CD2AP	6p12	OD/OR	CD2-ilişkili protein	Çocukluk, Erişkin başlangıç
PLCE1	10q23.33	OR	Fosfolipaz C ε 1	Erken çocukluk
TRPC6	11q22.1	OD	Geçici reseptör potansiyel katyon kanalı 6	Erişkin başlangıç, Nadiren çocukluk
MAGI2	7q11.23-q21.11	OR	Membran ilişkili guanilat kinaz 2	Konjenital
CRB2	9q33.4	OR	Crumbs homolog 2	Çocukluk
Aktin hücre iskeletinin yapısal ve regülatuar proteinleri				
ACTN4	19q13	OD	α-aktinin 4	Erişkin başlangıç
MYO1E	15q22.2	OR	Kas-dışı myozin 1E	Çocukluk
MYH9	22q12.3	OD	Myozin ağır zincir 9	Çocukluk
INF2	14q32.33	OD	İnverted formin 2	Erişkin başlangıç
ANLN	7p15-p14	OD	Anilin	Erişkin başlangıç
ARHGDIA	17q32.33	OR	RhoGDP disosiyasyon inhibitör α	Konjenital, Erken çocukluk
ARHGAP24	4q21.23	OD	RhoGTPaz aktivatör protein 24	Erken çocukluk
TTC21B	2q24.3	OR	Tetratrikopeptit tekrar- domain 21B	Adölesan, Erişkin başlangıç
KANK1	9p24.3	OR	Böbrek ankrin tekrar-içeren protein 1	Erken erişkin
KANK2	19p13.2	OR	Böbrek ankrin tekrar-içeren protein 2	Erken çocukluk
KANK4	1p31.3	OR	Böbrek ankrin tekrar-içeren protein 4	Erken çocukluk
Nükleer por kompleks proteinleri				
NUP93	16q13	OR	Nükleoporin 93 kDa	Çocukluk
NUP205	7q33	OR	Nükleoporin 205 kDa	Çocukluk

XPO5	6p21.1	OR	Eksportin 5	Çocukluk
NUP107	12q15	OR	Nükleoporin 107 kDa	Çocukluk
Adezyon proteinleri				
ITGA3	17q21.33	OR	İntegrin α3	Erken çocukluk
ITGB4	17q11	OR	İntegrin β4	Erken çocukluk
LAMB	3p21	OR	Laminin β2	Erken çocukluk
Hücre membranı ilişkili proteinler				
PTPRO	12p13-p12	OR	Protein tirozin fosfataz reseptör tip O	Çocukluk
EMP2	16p13.2	OR	Epitelyal membran proteini 2	Çocukluk
PODXL	7q32.3	OD	Podokaliksin	Çocukluk, Erişkin başlangıç
Nükleer transkripsiyon faktörleri				
LMX1B	9q34	OD	LIM homeobox transkripsiyon faktör 1β	
WT1	11p13	OD	Wilms tümor 1	Çocukluk, Adölesan
SMARCAL1	2q34-36	OR	SMARCA-benzeri protein	Çocukluk
NXF5	Xq22	X	Nükleer RNA eksport faktör 5	Erişkin başlangıç
Koenzim Q10 biyosentezi				
ADCK4	19q13.2	OR	aarF bölgesi içeren kinaz 4	Çocukluk, erken erişkin
COQ2	4q21.23	OR	Koenzim-Q2 hidroksibenzoat poliprenil	Çocukluk
COQ6	14q24.3	OR	Koenzim-Q6 monooksijenaz	Erken çocukluk
PDSS2	6q21	OR	Prenil difosfat sentaz	Konjenital

(OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif, kDa: kilodalton, GTP: guanozin trifosat, GDP: gunozin difosfat)

Mutasyon sonrasında etkilenen proteinin fonksiyonu kliniğin ciddiyetini belirler (2). Hastalığın ortaya çıkış şekli, başlangıç yaşı, genin penetransı, nefrotik sendromun eşlik edip etmemesi, SDBH'ye gidiş değişkendir (13). NPHS1 mutasyonu olan hastalarda slit diyaframın temel ögelerinden olan "nefrin" proteini sentezlenemediğinden konjenital nefrotik sendrom gelişir. ACTN4 mutasyonuna sahip hastalarda ise "α-aktinin 4" proteinin üretimi kusurludur, bu hastalarda mekanik strese verilen yanıt sınırlıdır ve erişkin başlangıçlı maladaptif FSGS benzeri klinik gelişir (113, 114). Aynı genetik mutasyonu taşıyan, aynı aileden gelen bireylerde dahi klinik bulgular çeşitli çevresel ve epigenetik faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (115).

1 yaş altında tanı alan FSGS hastalarının üçte ikiye yakınında genetik mutasyon saptanırken, tanı yaşı ilerledikçe genetik mutasyon saptanan hastaların oranı azalmaktadır (116). Buna karşın steroid dirençli nefrotik sendrom tanılı hastalardan aile öyküsü olanların %43'ünde, sporadik vakalarınsa %10'unda klinikle ilgili mutasyon saptanmıştır (117). Genetik FSGS tanısı koymak tedavi stratejisini belirlemek açısından önemlidir. Bu hastalarda agresif

immünsupresyonun rolü sınırlıdır. Transplantasyon sonrası nüks, primer FSGS'ye göre daha nadir olduğundan bu hastaların tanınması ve gerektiğinde transplantasyona yönlendirilmesi önem arz etmektedir (13).

Çocukluk çağında başlayan, genelde otozomal resesif (OR) kalıtılan genetik FSGS'nin ortaya çıkışında ya da seyrinde genellikle NS izlenirken; erişkin başlangıçlı, genellikle otozomal dominant (OD) kalıtılan genetik FSGS alt tiplerinde proteinüri genellikle 5 g/gün'ün altındadır, hastalara NS eşlik etmez ve SDBH'ye gidiş daha yavaştır (9). Erişkin başlangıçlı genetik FSGS'nin ortaya çıkışı, klinik seyri, histopatolojisi, tedaviye yanıtı konusunda halen yeterli bilgi bulunmamaktadır.

(6). APOL1 İlişkili FSGS

APOL1 22.kromozomda yer alan APOL gen ailesinin altı üyesinden biridir (118). Böbrek hastalıklarıyla ilişkisi keşfedilmeden önce APOL1 bazı primatların serumunda bulunan, tripanozomalara karşı tripanolitik rol oynayan bir faktör olarak tanımlanmıştır (119). APOL1'in G1 ve G2 alelleri nefropati gelişimi açısından yüksek riskli aleller iken, G0 aleli risksiz olarak tanımlanmaktadır; anne ve babadan kalıtılan alellerin risk durumuna göre kişinin nefropati geliştirme riski değişmektedir (120, 121). APOL1 risk aleli taşıyan hastaların, tripanozoma organellerinde porlar açarak tripanozomaları parçalamasına benzer şekilde, böbrek hücrelerinin membranlarında da porlar açılıyor olabileceği; bu hastalarda APOL1 ekspresyonu artışıyla mitokondriyal disfonksiyon ve hasar geliştiği düşünülmektedir (122).

APOL1 risk aleli taşıyan hastalarda FSGS, HIVAN, interferon ilişkili FSGS, kollapsla seyreden lupus nefropatisi, hipertansif SDBH gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Değişken spektrumdaki bu hastalıkların tamamı APOL1 nefropatisi olarak tanımlanmaktadır (122).

APOL1 risk aleli taşıyıcılığı sahra altı Afrika'da, siyahi bireylerde sık görülmektedir. Amerika'da SDBH geliştiren FSGS hastalarının %40'ı siyahidir; bu hastaların %72'si ise APOL1 yüksek riskli aleli taşıyıcısıdır (123). APOL1 yüksek riskli alellerini taşıyan bireylerin tamamında nefropati gelişmemekte fakat APOL1 ilişkili FSGS hastaları daha kötü seyretmektedir. APOL1 yüksek riskli alellerinin varlığı transplantasyon donörü seçiminde etkili olabilir. APOL1 üzerinden etkili spesifik tedavi modaliteleri geliştirilmeye çalışılmaktadır; mevcut bilgiler ışığında APOL1 ilişkili FSGS hastalarını ayrı bir grup olarak değerlendirmek daha uygun olacaktır (3).

b. Histopatoloji

FSGS'de temel histolojik değişiklik glomerüler kapillerin ekstrasellüler matriksle segmental olarak oblitere olmasıdır. Skleroza genellikle plazma proteinlerinin hapsiyle oluşan

hyalinozis eşlik eder (124). Skleroz öncelikle jukstamedüller nefronları etkiler bu sebeple tanı için yeterli sayıda glomerülün örneklenmiş olması önem arz etmektedir (125). Dejenere olan nefronda tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gelişir; albümin ve lipoproteinlerin tübüler atılımıyla fibrozis hızlanır (126).

FSGS histolojik olarak Columbia sınıflamasına göre klasik (başka türlü sınıflandırılamayan), kollapsla seyreden, perihiler, tip ve sellüler varyant olmak üzere beş alt gruba ayrılır (127). Bu sınıflamanın prognozun ön görülmesindeki rolü hala tartışmalıdır (128). Bununla birlikte Columbia sınıflaması primer, sekonder ve genetik sebeplerin ayrımında yardımcı olabilmektedir. Transplantasyon sonrası nüksü ön gördürmede histolojik tipin önemi olmadığı gibi, transplante böbrekte nüks eden olgularda tanı anından farklı histolojik tipte FSGS de görülebilmektedir (69). Bazı böbrek biyopsilerinde aynı anda iki farklı morfolojide de lezyon görülebilmektedir (129).

İmmünfloresans (İF) incelemede hiyalinozis alanlarında IgM ve C3 ile boyanma görülebilmektedir ve bu boyanma kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (130). Bu birikimin nonimmün hasar mekanizmaları aracılığıyla glomerülde oluşan neoepitoplara IgM ve C3'ün bağlanmasıyla geliştiği düşünülmektedir (131). İF inceleme SLE ve IgA nefropatisi benzeri birikimle seyreden hastalıklarla ayırıcı tanıda faydalıdır (132).

Elektron mikroskopik (EM) inceleme podosit ayaksı çıkıntılarındaki silinmenin/düzleşmenin derecesi ve bazal membran kalınlığını değerlendirmekte önem arz etmektedir. Diffüz ayaksı çıkıntı silinmesi, podositlerde vakuolizasyon ve mikrovillus transformasyonu daha çok primer FSGS'de izlenmektedir (9). *ACTN4* mutasyonu olan hastalarda EM'de silinme segmental olarak izlenir ve podosit sitoplazmasında düzensiz, agrege, elektron-yoğun materyal izlenmektedir (114). *IFN-2* mutasyonu olan hastalarda ise silinmeyen ayaksı çıkıntılar düzensiz sınırlıdır ve belirgin uzun aktin demetleri içerir (133). *COL4* mutasyonu olan hastalarda ise lamina densada yer yer kalınlaşma ve incelme alanları, GBM'de yaygın incelme mevcuttur (134).

(1). Perihiler Varyant

Glomerülün genelinde perihiler hyalinosis görülmektedir. Skleroz genellikle glomerülün damar kutbundadır. En sık maladaptif FSGS biyopsilerinde görülmektedir; bu bireylerde eşlik eden glomerüler hipertrofi de mevcuttur. Ayaksı çıkıntılarda silinme hafif ve fokal görülmektedir (127). Genellikle nefrotik olmayan düzeyde proteinüri yahut nefrotik düzeyde proteinüriye eşlik eden normal albümin düzeyi ile ilişkilidir (135). SDBH'ye ilerleme riski %30-50 arasındadır (2).

(2). Tip Varyant

Glomerüler yumağın tübüle yakın kutbunda (%25'lik kısmında) en az bir segmental lezyon görülmesiyle tanı konmaktadır. Bu lezyon sklerozan ya da sellüler olabilir. Tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis nispeten az görülür. Ayaksı çıkıntılarda silinme genellikle ciddi düzeydedir (136). En iyi prognoza sahip varyanttır (SDBH riski %5-20). Sıklıkla primer FSGS'de görülür (2). Genellikle steroid tedavisine yanıtı iyidir, akut böbrek hasarı ile ortaya çıkabilir (137).

(3). Sellüler Varyant

Fokal ve segmental endokapiller hipersellüler proliferasyona eşlik eden podosit hiperplazisiyle karakterizedir. Kapillerler köpüksü hücreler, hyalin, karyoreksis ve endokapiller alanı infiltre eden lökositlerle oklüde edilmiştir. Genellikle ayaksı çıkıntılarda ciddi derecede silinme görülmektedir (138). FSGS gelişiminin öncü basamağı olarak nitelendirilmektedir, en nadir görülen alt tiptir. SDBH'ye ilerleme riski yaklaşık %30'dur (2). Genellikle primer FSGS'de görülür (139).

(4). Kollapsla Seyreden Varyant

Glomerüler yumakta segmental veya global mesangiyal kollapsa eşlik eden epitelyal hücre hipertrofisi ve hiperplazisi mevcuttur. Kollapsla seyreden varyantta tubulointerstisyel hastalık da belirgindir; proteinöz birikim içeren mikrokistik tübüler dilatasyon alanları dikkat çekicidir. Podosit ayaksı çıkıntılarında efasman çok ciddi düzeydedir (140). Primer FSGS seyrinde daha sık görülmekle beraber; HIV-1, Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), Parvovirus B19, SV40 virüse sekonder FSGS, pamidronat ve interferon gibi ilaçlara sekonder FSGS, vazookluziv hastalığa bağlı gelişen FSGS seyrinde de kollapsla seyreden varyant görülebilmektedir (99, 141, 142). SDBH'ye gidiş oranı %70'tir ve en kötü prognoza sahip FSGS alt tipidir (143). Steroide yanıt genellikle kötüdür, renal yetersizliğe gidiş hızlıdır (144).

(5). Klasik FSGS (Başka Türlü Sınıflandırılamayan FSGS)

FSGS'nin diğer alt tiplerinin tipik özelliklerini taşımayan ve başka bir varyant olarak sınıflanamayan, segmental sklerozun izlendiği gruptur. Değişken derecede glomerüloskleroza eşlik eden tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis izlenmektedir. Podosit ayaksı çıkıntılarında değişken derecede silinme görülmektedir (127). Primer, sekonder ve genetik alt tiplerin tamamında görülebilmektedir (10). En sık görülen alt tiptir. Diğer alt tipler zaman içinde histopatolojik olarak klasik FSGS'ye dönüşebilmektedir (145). Klinik olarak nefrotik

sendromla ya da subnefrotik düzeyde proteinüriyle seyredebilmektedir. %30-40 oranında SDBH'ye gidiş izlenmektedir (2).

c. Klinik Seyir

Proteinüri FSGS'de tanısal ve prognostik açıdan en belirleyici bulgudur; nefrotik (>3,5 g/gün) veya subnefrotik (0.2-3,5 g/gün) düzeyde olabilir. FSGS seyrinde nonselektif proteinüri izlenmektedir. Nefrotik sendromun diğer komponenetleri de (hipoalbüminemi, ödem, lipidüri ve hiperkolesterolemi) kliniğe eşlik edebilmektedir. Erişkin başlangıçlı FSGS'de tanı anında nefrotik sendrom görülme oranı %50-70'dir (10). Hastaların çoğu tanı anında hipertansiftir ve akut böbrek yetersizliği tablosu tanı anında hastaların yaklaşık olarak üçte birinde görülmektedir. Makroskopik veya mikroskopik hematüriye de tanı anında değişken sıklıkta rastlanabilmektedir (14). Hastaların kompleman düzeyleri normal, otoimmün serolojisi negatif olarak izlenmektedir.

Primer FSGS hastalarında ani ve ciddi düzeyde proteinüriye (bazen 20 g/gün'e dahi varabilen) genellikle NS eşlik etmekteyken maladaptif FSGS'de ise subnefrotik ya da nefrotik düzeyde görülen proteinüriye genellikle NS eşlik etmez (9).

Hastalık seyrinde spontan remisyon nadiren görülmektedir, tedavisiz kalan hastalarda beklenen gidişat proteinüride artış ve SDBH'ye gidiştir (15). FSGS SDBH'nin en sık primer glomerüler sebebidir ve hastalık seyrinde ortalama 5-20 yıl içinde SDBH gelişmektedir (16). Hastaların %50'sinde 6-8 yıl içerisinde SDBH'ye gidiş izlenmektedir (14). Bazal serum kreatinin düzeyi, nefrotik düzeyde proteinürinin derecesi, erkek cinsiyette olmak, kollapsla seyreden tip, tübülointerstisyel fibrozis izlenmesi, parsiyel ya da tam remisyonun izlenmemesi progresif hastalık açısından önemli risk faktörleridir (14, 17-19). Tip varyant en iyi klinik seyir ve prognoza sahipken, kollapsla seyreden alt tipte prognoz genellikle kötüdür (18). SDBH'ye gidiş açısından en riskli grup kollapsla seyreden varyantken (%65), bunu sırasıyla klasik tip (%35) ve hücresel varyant (28%) izler; en az SDBH gelişimi tip varyantta (%6) izlenmektedir (138). FSGS seyrinde tam remisyon sonrası %33, parsiyel remisyon sonrası %50'ye varan oranda relaps izlenir ve relaps kötü prognoz açısından risk faktörüdür (14, 19).

Böbrek transplantasyonu sonrası hastaların %40'a yakınında FSGS rekürrensi izlendiği bilinmektedir (10). Genetik FSGS tanılı hastalarda nakil sonrası rekürrens daha az izlenmekte fakat bunun yanında immünmodülatör tedaviyle klinik remisyon genetik FSGS grubunda daha nadir görülmektedir (14).

d. Tedavi

Primer, sekonder ve genetik FSGS alt tiplerini ayırt etmek uygun tedavi modalitelerini belirlemek açısından önemlidir. Klinik, biyokimyasal, histopatolojik özellikleri değerlendirilse dahi hastaları kesin şekilde ayırt etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Nefrotik düzeyde proteinüri, hastalığın ani başlangıcı, olası sekonder sebeplerine ekarte edilmesi genellikle primer FSGS lehine değerlendirilmektedir. Tedavinin amacı tam remisyon sağlayarak (proteinüri) uzun dönemde renal fonksiyonların korunmasıdır. Parsiyel remisyonu sağlamanın dahi SDBH'ye gidişi yavaşlattığı görülmüştür (19). İmmünsupresif tedavi başlanma kararından bağımsız olarak semptomatik destek tedavisi amacıyla sıkı kan basıncı kontrolü, renin-anjitotensin blokajı yapmak, düşük tuz içerikli diyet, diüretik tedavi, statin benzeri ilaçlar vermek hastanın renal ve kardiyovasküler prognozuna katkı sağlar (146, 147). Sekonder sebeplere bağlı gelişen FSGS'de etkeni ortadan kaldırmak tedavide ana hedef olmalıdır (10). Non-nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların immünsupresif olmaksızın izleminde 10 yıllık renal sağ kalım >%90 olarak izlenmiştir (148). NS ile başvuran hastalara erken dönemde ivedilikle kortikosteroid tedavi başlamak prognoz açısından önemlidir (149).

İmmünsupresyon primer FSGS ve bazı genetik FSGS alt tiplerinde etkilidir. Primer FSGS tedavisinde başta glukokortikoidler olmak üzere birbirinden farklı immünsupresif ajanlar kullanılmaktadır; erişkin başlangıçlı FSGS hastaları %39 oranında tedaviye yanıtlıdır (150). Primer FSGS tedavisinde immünsüpresif tedavi tedavinin ana ögesiyken, sekonder FSGS tedavisi altta yatan nedene yöneliktir ve tedavide RAS inhibitörlerinden sıklıkla faydalanılır. Sekonder FSGS tedavisinde ana prensip sıkı kan basıncı kontrolü ve proteinürinin kontrol altına alınmasına dayanmaktadır (14).

(1). Glukokortikoid tedavi

Oral glukokortikoidler (GK), primer FSGS ve erişkin başlangıçlı nefrotik sendrom tedavisinde birinci basamakta önerilmektedir (149). Oral prednisolon günlük 1 mg/kg/gün (maksimum doz 80 mg/gün) olarak başlanıp tedaviye en az dört hafta veya tam remisyon sağlanana dek (en çok 16 hafta) devam edilmelidir. Tam remisyon sağlandıktan sonra yüksek doz tedaviye 2 hafta veya proteinüri kaybolana dek devam edilmeli, toplam tedavi süresi altı aya tamamlanacak şekilde haftada/iki haftada bir 5 mg azaltılarak kesilmelidir. 8-12. haftada parsiyel remisyon sağlanması durumunda ise yüksek doz tedavi toplamda 16 haftaya tamamlanmalı; haftada/iki haftada bir 5 mg doz düşürülerek tedaviye altı ay devam edilmelidir. GK yanıtsız/toksisite geliştiren hastalarda GK tedavi dozu hızlıca azaltılarak kesilmeli, başka bir immünsupresif ajana geçiş düşünülmelidir (151). GK yanıtı, histolojik alt tipten bağımsız olarak renal sağ kalımın en iyi göstergesidir (2). GK direnci hastaların %50'ye yakınında

izlenmektedir (75). GK direnci altta yatan genetik mutasyon olasılığını akla getirmelidir. Aile öyküsü olan GK dirençli hastaların %43'ünde, sporadik vakalarınsa %10'unda etken olabilecek genetik mutasyon saptanmıştır (117).

(2). Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinorin inhibitörleri, aktin reformasyonunda önemli bir fonksiyonu olan, sinaptopodinin kalsinörin aracılı defosforilasyonunu bloke ederek podositin aktin iskeletini stabilize eder (152). Steroid dirençli FSGS'de ikinci basamak, nüks eden FSGS'de kortikosteroid tedaviye ek olarak tercih edilebilir (151).

Steroid dirençli primer FSGS tedavisinde siklosporin ya da takrolimus tedavisinin 6 aydan uzun süreli verilmesi önerilmektedir. Siklosporin (CSA) 3-5 mg/kg/gün iki doza bölünerek ya da takrolimus (FK) 0.05-0.1 mg/kg/gün iki doza bölünerek tedavi başlangıcı önerilmektedir. Aralıklarla serum ilaç düzeyi ölçümü ile hastalar izlenmelidir. CSA için hedef düzey 100-175 ng/ml, FK için hedef düzey 5-10 ng/ml'dir. Hastaların tedaviye yanıtı en az 4-6 ayda değerlendirilmelidir. Parsiyel ya da tam remisyona ulaşılan hastalarda hedefe ulaşıldıktan sonra tedaviye en az 12 ay tam dozda tedaviye devam edilmelidir; 6-12 aylık süre içinde doz yavaşça azaltılmalıdır (151).

(3). Diğer İmmünsupresif Tedaviler

Mikofenolat mofetil (MMF)'in FSGS tedavisinde tek ajan olarak kullanımında tedavi yanıtı %15-20'lerde kalmaktadır (3). MMF, eGFR <30 ml/dk/1.73 m^2 iken dahi kullanılabilmektedir (2). Sirolimus kullanımıyla renal fonksiyonlarda kötüleşme olduğu bilinmektedir (97). Ritüksimab (RTX)'in SMPDL-3b aracılığıyla podosit fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir; fakat RTX'in FSGS tedavisinde kullanımı halen tartışmalıdır (153). RTX'in FSGS tedavisinde standardize kullanımına dair elimizde halen yeterli veri bulunmamaktadır. Sitotoksik ajanların FSGS tedavisinde etkili olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır (2).

Ofatumumab (anti-CD20), sparsentan (endotelin tip a ve anjiyotensin II tip 1 reseptör antagonisti), ACTH, abatacept (CTLA-4 füzyon proteini), bleselumab (anti-CD40), C-C kemokin reseptörü tip 2 (CCR-2) inhibitörleri FSGS tedavisinde etkinliği halen araştırılmaya devam edilen ilaçlardan bazılarıdır. Genetik FSGS tedavisinde CRISPR Cas 9 gibi yeni tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. APOL1 ilişkili FSGS tedavisinde de oral APOL1 inhibitörü (VX-147) 'nün geliştirilmesi ve kullanımıyla ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. İmmünsupresif tedavilerin yanı sıra, özellikle relapsla seyreden ve/veya steroid dirençli primer

FSGS vakalarında, olası permeabilite faktörünü ortadan kaldıran immünadsorbsiyon plazmaferez yöntemi de kullanılmaktadır (154).

(4). Renin Anjiyotensin Sistem İnhibitörleri

Renin anjiyotensin sistemi insan vücudunda kan basıncı, hacim ve elektrolit dengesi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) anjiyotensinojen I'in anjiyotensinojen II'ye çevrilmesinden sorumludur. ACEi bu enzimi inhibe ederek, efferent arteriyollerde vazodilatasyon ve intraglomerüler basınçta azalmaya sebep olurlar. Azalan glomerül içi basıncın etkisiyle hastalarda proteinüri miktarı azalmaktadır. Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) ise reseptör düzeyinde etki ederek anjiyotensinin etkilerini inhibe eder (155). RAS inhibitörleri (ACEi ve ARB) hipertansiyon ve proteinüri üzerindeki etkileri ile FSGS hastalarında renal sağkalımı arttırdıkları bilinen terapötik ajanlardır(156).

(5). Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerlerinin vazoaktif hormonlar ve büyüme faktörleri tarafından indüklenen kontrolsüz hücresel proliferasyonu engelleyerek glomerülosklerozu azalttığı düşünülmektedir. Damar düz kasında gevşetici etkileriyle antihipertansif etkinlikleri mevcuttur. Renal kan akımını hızlandırarak, eGFR'de artışa da katkı sağlayan kalsiyum kanal blokerleri ayrıca glomerül içi basıncı düşürerek antiproteinürik etki gösterir; yalnızca FSGS tedavisinde değil glomerüloskleroz, hipertansiyon ve protenüriyle seyreden birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (157-159).

C. Genetik Hastalıklar ve Böbrek

KBH etyolojisinde monogenik hastalıkların yeri ve önemi günümüzde paralel dizileme yöntemlerinin ulaşılabilirliğinin artmasıyla giderek artmaktadır. Erişkinlerde gelişen SDBH'nin %10-15'inden monogenik hastalıkların sorumlu olduğu düşünülmektedir (160). Genetik böbrek hastalıklarıyla ilişkilendirilen 400'den fazla genetik mutasyon bildirilmiştir (161). Sanger dizileme, varyasyon kopya sayısı (CNV) ve masif paralel dizileme [MPS-eski adıyla yeni nesil dizileme (NGS)] yöntemleriyle DNA dizileme yapılarak hastalara tanı konabilmektedir. Kullanılan DNA dizileme yöntemlerinin ana prensibi Tablo 5'te sunulmuştur.

Nefroloji pratiğinde günümüzde MPS sıklıkla kullanılmaktadır. MPS sonucunda patojen, olası patojen ve klinik önemi bilinmeyen (VUS) mutasyonlar saptanmaktadır. VUS mutasyonu olan bireylerin ailelerine segregasyon analizi yapılması ve mutasyonun klinik öneminin belirlenmesi önerilmektedir (162). Glomerüleropatilerle ilişkilendirilen 50'den fazla genetik mutasyon bildirilmiştir; mutasyonların çoğu podosit yapısı ve farklılaşması, hücre

stabilizasyonu, bazal membranla ilişkilidir. Tübülopatiler, kompleman hastalıkları, konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri, renal silyopatiler ve sebebi bilinmeyen KBH etyolojisinde de genetik hastalıklar önem arz etmektedir (161).

Tablo 5. DNA dizileme yöntemleri

	Tekniğin prensibi
Sanger dizileme	Birinci nesil dizileme, işaretli dNTP-ddNTP, kalıp kendisidir
CNV	
SNP	Delesyon ve duplikasyon gibi CNVleri saptama, mikrroarray bazlı
MLPA	Hem küçük hem büyük CNV'leri saptama, hedef PCR bazlı
MPS	
Hedefe yönelik dizileme	Hastalık fenotipi ilişkili genler seçilerek çoğaltılmaktadır
WES	Ekzomun çoğaltılmasıdır, genomun %1-2'sini oluşturur
GS	Tüm genomun çoğaltılmasına dayanır

(dNTP: deoksiribonükleozid trifosfat, ddNTP: dideoksiribonükleozid trifosfat, CNV: varyasyon kopya sayısı, SNP: tek nükleotid polimorfizm, MLPA: çoklu ligasyona bağlı prob amplifikasyonu, MPS: masif paralel dizileme, WES: tüm ekzom dizileme, GS: tüm genom dizileme)

Konjenital nefrotik sendrom tanılı hastaların tümüne, çocukluk çağında özellikle steroid dirençli nefrotik sendrom olgularına genetik test önerilmektedir. Erişkin hastalarda geniş kohortlarda yapılan genetik analizlerde hastaların %10-22'sinde tanının değişebildiği dahi bilinmektedir fakat bu hastalar için standart bir genetik test istem algoritması bulunmamaktadır. Aile öyküsü olan, steroid yanıtsız, sendromik vakalarda genetik testlere daha sık başvurulmaktadır. Genetik etyolojiye spesifik tedavi seçenekleri kısıtlı hasta grubunda mümkün olsa da, immün aracılı glomerulopatilere oranla genetik geçişli glomerülopatilerde transplantasyon sonrası nüks ihtimali çok daha düşük olduğundan tanı koymak tedavi modalitesi kararı vermede de etkili ve faydalıdır (161).

III. AMAÇLAR

Erişkin başlangıçlı genetik FSGS, primer ve çocukluk çağı başlangıçlı genetik FSGS'den farklı olarak klinik ve laboratuvar özellikleriyle daha çok sekonder FSGS'ye benzemektedir. NGS yöntemlerine erişimin günümüzde giderek artmasıyla hangi hastalarda genetik test isteneceği konusunda yol gösterici çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Genetik testlerin maliyet etkin kullanımı, hastalara uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi, genetik FSGS tanılı hastalar ve ailelerine gerektiğinde genetik danışmanlık verilmesi açısından bu hasta grubunun belirlenmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda sekonder ve genetik FSGS tanılı hastaların klinik, histopatolojik ve laboratuvar değerleri ile tedavi seçenekleri ile tedaviye yanıtlarını karşılaştırmayı amaçladık. Sekonder ve genetik FSGS hastalarının tedaviye yanıtlarını öngörmek, SDBH'ye gidiş açısından risk oluşturabilecek faktörleri ortaya koymayı da amaçladığımız çalışmamızla bu hasta gruplarının tanımlanması ve seyri konusunda literatüre katkı sunacağımızı düşünmekteyiz.

IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

A. Hastalar

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı glomerüler hastalıklar polikliniğinde 1987-2022 tarihleri arasında tanısı konulan ve/veya izlemine devam edilen sekonder ve genetik FSGS tanılı hastalar dahil edildi. Nefrotik sendrom veya subnefrotik düzeyde proteinüri nedeniyle böbrek biyopsisi yapılan hastalar arasında biyopsi örneğinde segmental skleroz, glomerülomegali saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. İmmünfloresan mikroskopide (1+) düzeyinden fazla anlamlı birikim olmaması dahil edilme kriteri olarak alındı. Proteinürisi saptandığında görüntüleme yöntemlerinde tek böbrekli olduğu saptanan hastalarda böbrek biyopsisi yapılmadı. Bu hastalar klinik olarak sekonder FSGS kabul edilerek çalışmaya alındı. Dosyalarında sekonder FSGS kaydı olan ancak biyopsi tarihi çok eski olduğu için biyopsi verilerine ulaşılamayan hastalar da çalışmaya alındı. Bu hastaların sadece klinik bulguları kaydedildi. Çalışmamıza 18 yaş üzeri, en az 16 hafta takip edilmiş, toplam 172 hasta dahil edildi. Bu hastaların 131'inin böbrek biyopsisi verileri mevcuttu. Primer glomerüler hastalığı olan hastalar çalışma dışında tutuldu. "İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından onaylanan (13.03.2023-1655699) çalışmaya katılan tüm gönüllülerden Helsinki bildirgesi uyarınca bilgilendirilmiş gönüllü olur formuyla onam alındı.

Hastaların tanı yaşı, takip süresi, cinsiyeti; sekonder FSGS etyolojisine yönelik olarak vücut kitle indeksi (VKİ), üriner ultrasonografisi [böbrek boyutları ve renal parankimal hasar (RPH) varlığı], dimerkaptosüksinik asit (DMSA) statik böbrek sintigrafisi, viral serolojisi (HbsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV) ve otoimmün serolojisi dosyalarından kaydedildi. Kullanmakta olduğu ilaçları, ailede renal hastalık ve son dönem böbrek hastalığı öyküsü, eşlik eden hastalıkları sorgulanarak not edildi. Tanı anında nefrotik düzeyde proteinüriye (>3.5 g/gün) eşlik eden hipoalbüminemisi (albümin <3.5 g/dl) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların tanı anı, 16.hafta ve son kontroldeki sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri dosyadan not edildi. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'na göre sistolik kan basıncı ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlandı.

Hastaların tedavileri renin anjiyotensin sistem (RAS) inhibitörleri (ACEi veya ARB), ikili RAS inhibitörü (ACEi ve ARB), kalsiyum kanal blokerleri, glukokortikoid kullanımı ve diğer immünsupresif tedaviler olarak gruplanarak not edildi. Hastaların 16. haftadaki tedavi yanıtları " KDIGO 2021 Glomerüler Hastalıklar Kılavuzu " na uygun şekilde değerlendirildi. Tam yanıt; spot idrar protein kreatinin oranının <300 mg/g veya proteinürinin <0.3 g/gün olması, serum kreatinin değerinin stabil seyretmesi, serum albümin değerinin >3.5 g/dl olması

olarak tanımlandı. Parsiyel yanıt ise; spot idrar protein kreatinin oranının 300-3500 mg/g veya proteinürinin 0.3-3.5 g/gün olması ve proteinüride başlangıca göre %50'den fazla azalma olarak tanımlandı. Tedavi değişiklikleri ve hastaların son kontrolde kullanmakta olduğu tedaviler not edildi.

Renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişen hastalarda bu ihtiyacın tanının kaçıncı yılında geliştiği, böbrek transplantasyonu yapılıp yapılmadığı dosyadan not edildi.

B. Laboratuvar ve Patoloji Bulguları

Tanı anı, tedavi sonrası 16.hafta ve son kontrol başvurularında spot idrarda protein kreatinin oranı, kreatinin, eGFR (2021 CKD-EPİ yöntemine göre), albümin, total protein, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerleri, TİT'te hematüri ve piyürisi olup olmadığı hasta dosyalarından not edildi.

Erişkin dönemde FSGS genetik etyolojisine yönelik olarak istenen NGS ile nefropati paneli analizi olan hastalar değerlendirildi, verileri dosyadan not edildi. Çalışmanın retrospektif olması gereği tüm örnekler aynı merkezde çalışılmamıştı. Mevcut hastalarda yeni nesil dizileme nefropati paneli ile AGXT, AQP2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, AVPR2, BSND, CASR, CEP290, *CLCNKB, COL4A, COL4A4, COL4A5, CRB2, CTNS, CUBN, CYP24A1, DSTYK, EMP2, EYA1, FN1,FOXC1, GRHPR, HNF1B, KANK2, KCNJ1, LAMB2, NPHS2, NR3C2, OCRL, PAX2, PHEX, PKD1, PKD2, PKHD1, SIX1, SLC12A1, SLC12A3, SLC34A1, SLC4A1, SLC4A4, TTC21B, UMOD, WT1* genleri çalışılmıştı.

Hastaların böbrek biyopsilerinin ışık mikroskopik (skleroze glomerül oranı, insterstisyel fibrozis, tübüler atrofi, glomerülomegali, bazal membran değişikliği), immünfloresan mikroskopik (IgA, IgM, IgG, C3, C1q, Kappa, Lambda boyanma) özellikleri değerlendirmeye dahil edildi.

C. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılım durumu basıklık ve çarpıklık değerleri, histogram grafiği, Kolmogorov-Smirnov testi, Saphiro-Wilk testi, Q-Q plot kullanılarak belirlendi. Normal dağılıma sahip değişkenler ortalama ± standart sapma (SS), normal dağılmayan değişkenler ise ortanca [çeyrekler arası aralık (IQR)] şeklinde belirtildi. Bağımsız gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin farkı dağılım özelliği ve gruplardan birinin 30 kişinin altında olması nedeniyle Mann-Whitney U testi kullanılarak belirlendi. Kategorik değişkenler ise Ki-Kare (χ) testi ve Fisher's exact test kullanılarak karşılaştırıldı.

Anlamlı bulunan değerlere lojistik regresyon analizi yapılarak %95 güven aralığında odds oranları hesaplandı. Tüm analizler iki yönlü olarak yapıldı. $p \leq 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

V. BULGULAR

A. Hastaların Demografik ve Etyopatolojik Özellikleri

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı polikliniğimizden takipli, sekonder ve genetik FSGS tanılı 172 hasta dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastaların 103 (%59.9)'ü kadın, 63 (%40.1)'ü erkekti. Hastaların ortalama yaşı 49.16 ± 12.67 yıl idi. Tanı anı ortalama yaş ise 38.46 ± 13.75 yıl idi. Hastaların ortanca takip süresi 78 (38-134) aydı.

36 hasta (%20.9) sigara kullanmaktaydı. 73 (%42.4) hastada eşlik eden hipertansiyon, 34 (%19.8) hastada eşlik eden DM mevcuttu.

Hastaların 70 (%40.7)'inde ailede renal hastalık öyküsü mevcuttu. 16 (%9.3) hastanın aile öyküsünde Alport sendromu tanısı mevcutken, 50 (%29.1) hastanın ailesinde SDBH gelişen birey mevcuttu.

Hastalar sekonder FSGS etyolojileri açısından değerlendirildi. Hastaların 49 (%39.8)'u obezite tanımına uymaktaydı. Hastaların ortanca VKİ'si 27.3 (23.7-32.2) kg/m^2 idi. Hastalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün VKİ evrelemesine göre evrelendi. 1 (%0.8) hasta aşırı zayıftı (VKİ <18.5 kg/m^2), 35 (%28.5) hasta normal kilolu (VKİ 18.5-24.9 kg/m^2), 38 (%30.9) hasta hafif kilolu (VKİ 25-29.9 kg/m^2), 32 (%26) hasta sınıf I obez (VKİ 30-34.9 kg/m^2), 11 (%8.9) hasta sınıf II obez (VKİ 35-39.9 kg/m^2), 6 (%4.8) hasta sınıf III obezdi (VKİ ≥40 kg/m^2).

HbsAg pozitifliği 1 (%0.7) hastada saptandı. 1 (%0.7) hasta Anti-HCV pozitif, 1 (%0.7) hasta ise Anti-HIV pozitifti. 56 (%39.7) hastanın Anti-HBs'si pozitifti.

4 (%2.3) hastanın bilinen OSAS tanısı mevcuttu.

21 (%12.2) hastanın tek böbreği mevcuttu.

Hastaların demografik özellikleri ve etyolojik açıdan değerlendirilmesi Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri ve etyolojik açıdan değerlendirilmesi

	n=172
Cinsiyet, kadın, n (%)	103 (%59.9)
Yaş (yıl), ort ± SD	49.16 ± 12.67
Tanı yaşı (yıl), ort ± SD	38.46 ± 13.75
Takip süresi, med, IQR (ay)	78 (38-134)
Sigara kullanımı, n (%)	36 (%20.9)
Aile öyküsü, n (%)	
Renal hastalık	70 (%40.7)
Alport sendromu	16 (%9.3)
SDBH	50 (%29.1)
Eşlik eden hastalık, n (%)	
Hipertansiyon	73 (%42.4)
Diabetes mellitus	34 (%19.8)
OSAS, n (%)	4 (%2.3)
Tek böbrek, n (%)	21 (%12.2)
	n=123
VKİ, kg/m^2, med, IQR	27.3 (23.7-32.2)
VKİ evre, n (%)	
1 <18.5	1 (%0.8)
2 18.5-24.9	35 (%28.5)
3 25-29.9	38 (%30.9)
4 30-34.9	32 (%26)
5 35-39.9	11 (%8.9)
6 ≥40	6 (%4.8)
Obez hastalar, n, (%)	49 (%39.8)
Viral seroloji, n (%)	
	n=141
HbsAg (+)	1 (%0.7)
Anti-HBs (+)	56 (%39.7)
Anti-HCV (+)	1 (%0.7)
Anti-HIV(+)	1 (%0.7)

(VKİ: vücut kitle indeksi, VKİ evreleri 1**:** aşırı zayıf, 2: normal, 3: hafif kilolu, 4: sınıf I obez, 5: sınıf II obez, 6: sınıf III obez, med: medyan, IQR: çeyrekler arası aralık, OSAS: obstruktif uyku apne sendromu)

Hastalar genetik ve genetik dışı sekonder FSGS olmak üzere iki grup olarak değerlendirildi.

Genetik FSGS tanılı 29 hastamız mevcuttu. Hastaların 17 (%58.6)'si kadın, 12 (%41.4)'si erkekti. Hastaların ortalama yaşı 43.48 ± 11.41 yıl idi. Tanı anı ortalama yaş ise 32.69 ± 14.95 yıl idi. Hastaların ortanca takip süresi 92 (53.5-174) aydı. 6 hasta (%20.7) sigara kullanmaktaydı. 7 (%24.1) hastada eşlik eden hipertansiyon, 1 (% 3.4) hastada eşlik eden DM mevcuttu. Genetik FSGS tanılı hastaların 23 (% 79.3)'ünde ailede renal hastalık öyküsü mevcuttu. 7 (%24.1) hastanın aile öyküsünde Alport sendromu tanısı mevcutken, 16 (%55.2) hastanın ailesinde SDBH gelişen birey mevcuttu.

Genetik dışı sekonder FSGS tanılı 143 hastamız mevcuttu. Hastaların 86 (%60.1)'sı kadın, 57 (%39.9)'si erkekti. Hastaların ortalama yaşı 50.32 ± 12.64 yıl idi. Tanı anı ortalama yaş ise 39.65 ± 13.24 yıl idi. Hastaların ortanca takip süresi 74.5 (36.75-128) aydı. 30 hasta (%21) sigara kullanmaktaydı. 66 (%46.2) hastada eşlik eden hipertansiyon, 33 (%23.1) hastada eşlik eden DM mevcuttu. Genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların 47 (%32.9)'sinde ailede renal hastalık öyküsü mevcuttu. 9 (%6.3) hastanın aile öyküsünde Alport sendromu tanısı mevcutken, 34 (%23.8) hastanın ailesinde SDBH gelişen birey mevcuttu.

Genetik ve genetik dışı sekonder grup karşılaştırıldığında genetik grubun ortalama yaşı istatiksel anlamlı olarak düşüktü **(p=0.011)**; genetik grupta ailede renal hastalık, Alport sendromu ve SDBH istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı **(p<0.001, p=0.003, p<0.001).** Genetik dışı sekonder FSGS grubunda eşlik eden hipertansiyon ve diabetes mellitus tanısı daha fazlaydı **(p=0.029, p=0.016).** Her iki grupta cinsiyet dağılımı, tanı yaşı, ortanca takip süresi ve sigara kullanımı açısından fark saptanmadı (p=0.879, p=0.052, p=0.105, p=0.958). Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların demografik özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların demografik özellikleri

	Genetik FSGS n=29	Genetik dışı FSGS n= 143	*p**
Cinsiyet, kadın, n (%)	17 (%58.6)	86 (%60.1)	0.879[a]
Yaş (yıl), ort ± ss	43.48 ± 11.41	50.32 ± 12.64	***0.011[b]***
Tanı yaşı (yıl), ort ± ss	32.69 ± 14.95	39.65 ± 13.24	0.052[b]
Takip süresi, med, IQR (ay)	92 (53.5-174)	74.5 (36.75-128)	0.105[b]
Sigara kullanımı, n (%)	6 (%20.7)	30 (%21)	0.958[a]
Aile öyküsü, n (%)			
Renal hastalık	23 (%79.3)	47 (%32.9)	***<0.001[a]***
Alport sendromu	7 (%24.1)	9 (%6.3)	***0.003[a]***
SDBH	16 (%55.2)	34 (%23.8)	***<0.001[a]***
Eşlik eden hastalık, n (%)			
Hipertansiyon	7 (%24.1)	66 (%46.2)	***0.029[a]***
Diabetes mellitus	1 (%3.4)	33 (%23.1)	***0.016[a]***

(*p**: genetik ve genetik dışı sekonder FSGS hastaları karşılaştırılmıştır) (SDBH: son dönem böbrek hastalığı, IQR: çeyrekler arası aralık, med: ortanca) ([a]: Ki-Kare testi, [b]: Mann-Whitney U testi)

Genetik FSGS tanılı hastaların ortanca VKİ'si 27.3 (23.8-30.5) kg/m^2 idi. 6 (%27.3) hasta normal, 8 (%36.4) hasta hafif kilolu, 5 (%22.7) hasta sınıf I obez, 3 (%13.6) hasta sınıf II obezdi. Hastaların 8 (%36.4)'i obezite tanımına uymaktaydı**.** HbsAg, Anti-HCV, Anti-HIV pozitifliği saptanmadı. 12 (%46.2) hastanın Anti-HBs'si pozitifti. Genetik FSGS grubunda OSAS tanılı hasta yoktu. Tek böbrekli hasta saptanmadı.

Genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların ortanca VKİ'si 27.5 (23.6-32.5) kg/m^2 idi. 1 (%1) hasta aşırı zayıftı, 29 (%28.7) hasta normal kilolu, 30 (%29.7) hasta hafif kilolu, 27 (%26.7) hasta sınıf I obez, 8 (%7.9) hasta sınıf II obez, 6 (%5.9) hasta sınıf III obezdi. Hastaların 41 (%40.6)'i obezite tanımına uymaktaydı**.** HbsAg pozitifliği 1 (%0.9) hastada saptandı. 1 (%0.9) hasta Anti-HCV pozitif, 1 (%0.9) hasta ise Anti-HIV pozitifti. 44 (%38.3) hastanın Anti-HBs'si pozitifti. 4 (%2.8) hastanın bilinen OSAS tanısı mevcuttu. 21 (%14.7) hastanın tek böbreği mevcuttu.

Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS grubu karşılaştırıldığında tek böbrekli hastaların tümü genetik dışı sekonder FSGS grubundaydı. İki grubun ortanca VKİ'leri, VKİ evreleri, obezite oranları farklı değildi (p=0.695, p=0.905, p=0.713). HbsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV pozitiflikleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=1.000, p=0.458, p=1.000,

p=1.000). Genetik FSGS grubunda OSAS tanılı hasta bulunmamaktaydı. Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların etyoloji açısından değerlendirilmesi Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların sekonder FSGS etyolojileri açısından değerlendirilmesi

		Genetik FSGS n=29	Genetik dışı FSGS n=143	*p**
OSAS, n (%)		0	4 (%2.8)	0.360[a]
Tek böbrek, n (%)		0	21 (%14.7)	***0.028[b]***
Obez hastalar, n, (%)		8 (%36.4)	41 (%40.6)	0.713[b]
		n=22	n=101	
VKİ, kg/m^2, med, IQR		27.3 (23.8-30.5)	27.5(23.6-32.5)	0.695[c]
VKİ evre, n (%)				0.905[c]
1	<18.5	0	1 (%1)	
2	18.5-24.9	6 (%27.3)	29 (%28.7)	
3	25-29.9	8 (%36.4)	30 (%29.7)	
4	30-34.9	5 (%22.7)	27 (%26.7)	
5	35-39.9	3 (%13.6)	8 (%7.9)	
6	≥40	0	6 (%5.9)	
Viral seroloji, n (%)		n=26	n=115	
HbsAg (+)		0	1 (%0.9)	1.000[a]
Anti-HBs (+)		12 (%46.2)	44 (%38.3)	0.458[b]
Anti-HCV (+)		0	1 (%0.9)	1.000[a]
Anti-HIV(+)		0	1 (%0.9)	1.000[a]

(*p**: genetik ve genetik dışı sekonder FSGS hastaları karşılaştırılmıştır) (VKİ: vücut kitle indeksi, VKİ evreleri 1: aşırı zayıf, 2: normal, 3: hafif kilolu, 4: sınıf I obez, 5: sınıf II obez, 6: sınıf III obez, med: medyan, IQR: çeyrekler arası aralık, OSAS: obstruktif uyku apne sendromu) ([a]: Fisher's exact test, [b]: Ki-Kare teti, [c]: Mann-Whitney U testi)

B. Hastaların Tanı Anı Laboratuvar Özellikleri

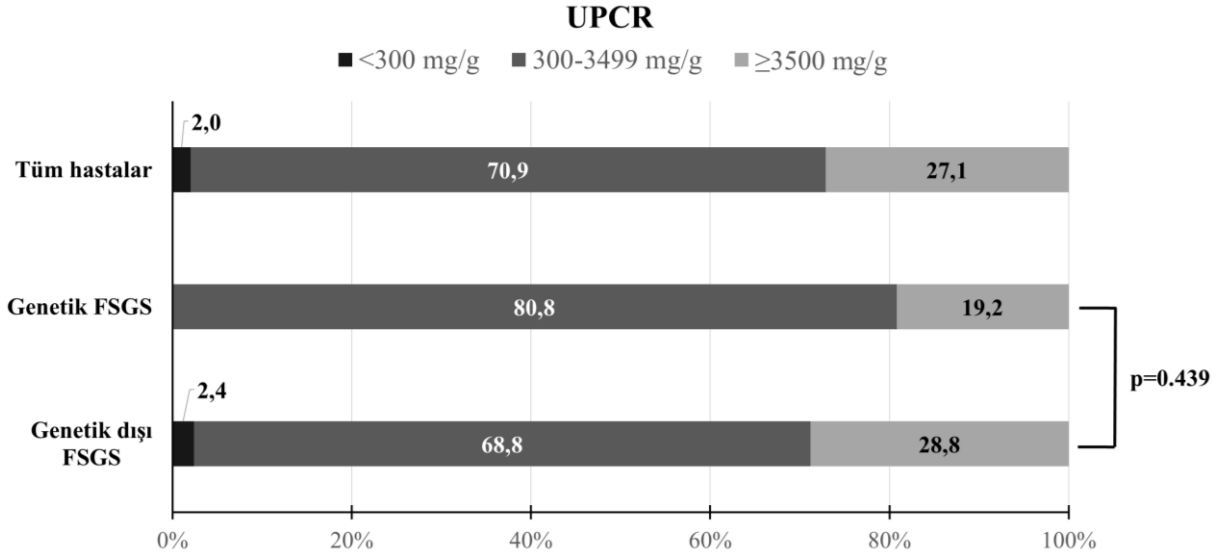
52 (%30.2) hasta tanı anında hipertansifti. Hastaların ortanca sistolik kan basıncı 130 (120-140) mmHg, ortanca diyastolik kan basıncı 80 (75-90) mmHg olarak izlendi.

Tanı anında hastaların (n=151) ortanca spot idrar protein kreatinin oranı (UPCR) 2.1 (1.3-3.55) g/g idi. 3 (%2) hastanın UPCR düzeyi <300 mg/g, 107 (%70.9) hastanın UPCR düzeyi 300-3499 mg/g, 41 (%27.1) hastanın UPCR düzeyi ≥3500 mg/g idi. Hastaların (n= 132) 17 (%9.9)'sinin piyürisi, 46 (%26.7)'sının hematürisi mevcuttu.

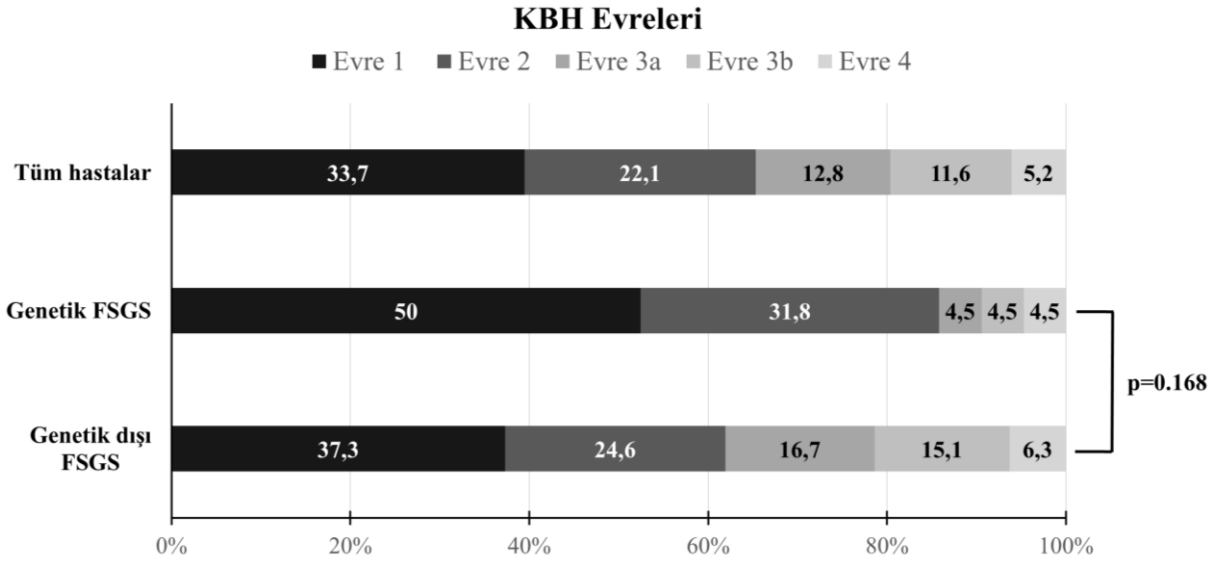
Hastaların tanı anı ortanca kreatinin değeri (n=150) 1.01 (0.7-1.5) mg/dl, CKD-EPİ 2021 yöntemine göre hesaplanan ortalama tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) (n=148) 77.5 ± 34.9 ml/dk/1.73m^2 idi. Evre 1 (≥90 ml/dk/1.73m^2) KBH tanılı 58 (%33.7) hasta, evre 2 (60-89 ml/dk/1.73m^2) KBH tanılı 38 (%22.1) hasta, evre 3a (45-59 ml/dk/1.73m^2) KBH tanılı

22 (%12.8) hasta, evre 3b (30-44 ml/dk/1.73m^2) KBH tanılı 20 (%11.6) hasta, evre 4 (15-29 ml/dk/1.73m^2) KBH tanılı 9 (%5.2) hasta, evre 5 (<15 ml/dk/1.73m^2) KBH tanılı 1 (%0.6) hasta mevcuttu.

Hastaların tanı anı ortalama total kolesterol değeri (n=96) 216.1 ± 41.4 mg/dl, LDL kolesterol değeri (n=99) 133.8 ± 36.2 mg/dl, HDL kolesterol değeri (n=82) 49.7 ± 16.6 mg/dl, total protein düzeyi (n=112) 6.9 ± 0.65 mg/dl, ortanca albümin değeri (n=140) 4.1 (3.8-4.4) mg/dl idi. Hastaların tanı anındaki tansiyon ölçümleri ve laboratuvar özellikleri Tablo 9'da verilmiştir. Tüm hastalar, genetik FSGS ve genetik dışı sekonder FSGS grubunun tanı UPCR değerleri ve KBH evreleri Şekil 3 ve 4'te şematize edilmiştir.



Şekil 3. Hastaların tanı anı spot idrar protein kreatinin oranları



Şekil 4. Hastaların tanı anı kronik böbrek hastalığı evreleri

Tablo 9. Hastaların tanı anındaki tansiyon ölçümleri ve laboratuvar özellikleri

	Tüm hastalar n=172
Tanı anı hipertansif, n, %	52 (%30.2)
ST, med, IQR, mmHg	130 (120-140)
DT, med, IQR, mmHg	80 (75-90)
	n=151
UPCR, med, IQR, g/g	2.1 (1.3-3.55)
Proteinüri evre, n (%)	
<300 mg/g	3 (%2)
300-3499 mg/g	107 (%70.9)
≥3500 mg/g	41 (%27.1)
Tam idrar tetkiki	n=132
Piyüri, n (%)	17 (%9.9)
Hematüri, n (%)	46 (%26.7)
	n=150
Kreatinin, med, IQR, mg/dl	1.01 (0.7-1.5)
	n=148
eGFR, ml/dk/1.73m^2	77.5 ± 34.9
KBH evre, n (%)	
Evre 1 (≥90)	58 (%33.7)
Evre 2 (60-89)	38 (%22.1)
Evre 3a (45-59)	22 (%12.8)
Evre 3b (30-44)	20 (%11.6)
Evre 4 (15-29)	9 (%5.2)
Evre 5 (<15)	1 (%0.6)
Kan lipidleri, ort ± ss	
	n=96
Total kolesterol, mg/dl	216.1 ± 41.4
	n=99
LDL kolesterol, mg/dl	133.8 ± 36.2
	n=82
HDL kolesterol, mg/dl	49.7 ± 16.6
	n=112
Total protein, mg/dl	6.9 ± 0.65
	n=140
Albümin, med, IQR, mg/dl	4.1 (3.8-4.4)

(ST: sistolik tansiyon, DT: diyastolik tansiyon, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, med: medyan, IQR: çeyrekler arası aralık, UPCR: spot idrar protein kreatinin oranı)

Hastalar genetik ve genetik dışı sekonder FSGS olarak iki gruba ayrıldı.

Genetik FSGS tanılı 6 (%20.7) hasta tanı anında hipertansifti; ortanca sistolik kan basıncı 130 (120-137) mmHg, ortanca diyastolik kan basıncı 80 (76-90) mmHg olarak izlendi.

Tanı anı ortanca kreatinin değeri (n=24) 0.8 (0.6-1.25) mg/dl, ortalama eGFR (n=22) 88.1 ± 38.4 ml/dk/1.73m^2 idi. Evre 1 KBH tanılı 11 (%50) hasta, evre 2 KBH tanılı 7 (%31.8) hasta, evre 3a KBH tanılı 1 (%4.5) hasta, evre 3b KBH tanılı 1 (%4.5) hasta, evre 4 KBH tanılı 1 (%4.5) hasta, evre 5 KBH tanılı 1 (%4.5) hasta mevcuttu.

Hastaların tanı anı ortalama total kolesterol değeri (n=10) 223.9 ± 42.1 mg/dl, LDL kolesterol değeri (n=11) 131.9 ± 37.1 mg/dl, HDL kolesterol değeri (n=8) 48.1 ± 14.9 mg/dl, total protein düzeyi (n=15) 6.56 ± 0.68 mg/dl, ortanca albümin değeri (n=22) 4.1 (3.75-4.37) mg/dl idi.

Genetik dışı sekonder FSGS tanılı 64 (%32.2) hasta tanı anında hipertansifti; ortanca sistolik kan basıncı 130 (120-140) mmHg, ortanca diyastolik kan basıncı 80 (75-90) mmHg olarak izlendi.

Tanı anı ortanca kreatinin değeri (n=126) 1.08 (0.8-1.6) mg/dl, ortalama eGFR (n=126) 75.7 ± 34.1 ml/dk/1.73m^2 idi. Evre 1 KBH tanılı 47 (%37.3) hasta, evre 2 KBH tanılı 31 (%24.6) hasta, evre 3a KBH tanılı 21 (%16.7) hasta, evre 3b KBH tanılı 19 (%15.1) hasta, evre 4 KBH tanılı 8 (%6.3) hasta mevcuttu.

Hastaların tanı anı ortalama total kolesterol değeri (n=86) 215.2 ± 41.4 mg/dl, LDL kolesterol değeri (n=88) 134 ± 36.3 mg/dl, HDL kolesterol değeri (n=74) 50 ± 16.8 mg/dl, total protein düzeyi (n=97) 6.9 ± 0.63 mg/dl, ortanca albümin değeri (n=118) 4.1 (3.8-4.4) mg/dl idi.

Genetik ve genetik dışı grup arasında tanı anı hipertansif durum, ortanca sistolik basınç ve ortanca diyastolik basınç açısından anlamlı fark yoktu (p=0.220, p=0.923, p=0.801). İki grup arasında ortanca kreatinin değeri, ortalama eGFR ve KBH evreleri açısından anlamlı fark yoktu (p=0.065, p=0.103, p=0.168). Ortalama total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerleri farklı değildi (p=0.472, p=0.781, p=0.821). Grupların total protein ve albümin değerleri benzerdi (p=0.063, p=0.968).

Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların tanı anındaki tansiyon ölçümleri ve laboratuvar özellikleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların tanı anındaki tansiyon ölçümleri ve laboratuvar özellikleri

	Genetik FSGS n=29	Genetik dışı FSGS n= 143	*p**
Tanı anı hipertansif, n, %	6 (%20.7)	64 (%32.2)	0.220[a]
ST, med, IQR, mmHg	130 (120-137)	130 (120-140)	0.923[b]
DT, med, IQR, mmHg	80 (76-90)	80 (75-90)	0.801[b]
Kreatinin, med, IQR, mg/dl	0.8 (0.6-1.25)[∫]	1.08 (0.8-1.6)[↑]	0.065[b]
eGFR, ml/dk/1.73m^2	88.1 ± 38.4 [Δ]	75.7 ± 34.1[↑]	0.103[b]
KBH evre, n (%)			0.168[b]
Evre 1 (≥90)	11 (%50)	47 (%37.3)	
Evre 2 (60-89)	7 (%31.8)	31 (%24.6)	
Evre 3a (45-59)	1 (%4.5)	21 (%16.7)	
Evre 3b (30-44)	1 (%4.5)	19 (%15.1)	
Evre 4 (15-29)	1 (%4.5)	8 (%6.3)	
Evre 5 (<15)	1 (%4.5)	0	
Kan lipidleri, ort ± ss			
	n=10	n=86	
Total kolesterol, mg/dl	223.9 ± 42.1	215.2 ± 41.4	0.472[b]
	n=11	n=88	
LDL kolesterol, mg/dl	131.9 ± 37.1	134 ± 36.3	0.781[b]
	n=8	n=74	
HDL kolesterol, mg/dl	48.1 ± 14.9	50 ± 16.8	0.821[b]
	n=15	n=97	
Total protein, mg/dl	6.56 ± 0.68	6.9 ± 0.63	0.063[b]
	n=22	n=118	
Albümin, med, IQR, mg/dl	4.1 (3.75-4.37)	4.1 (3.8-4.4)	0.968[b]

(*p**: genetik ve genetik dışı sekonder FSGS hastaları karşılaştırılmıştır) (ST: sistolik tansiyon, DT: diyastolik tansiyon, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, med: medyan, IQR: çeyrekler arası aralık) (∫: n=24, Δ: n=22, ↑: n=126) ([a]: Ki-Kare testi, [b]: Mann-Whitney U testi)

Genetik FSGS tanılı hastaların (n=26) ortanca UPCR değeri 1.73 (1.36-2.84) g/g idi. 21 (%80.8) hastanın UPCR düzeyi 300-3499 mg/g, 5 (%19.2) hastanın UPCR düzeyi ≥3500 mg/g idi. Hastaların (n= 21) 3 (%14.3)'ünün piyürisi, 13 (%61.9)'ünün hematürisi mevcuttu.

Genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların (n=125) ortanca UPCR değeri 2.1 (1.29-3.68) g/g idi. 3 (%2.4) hastanın UPCR düzeyi <300 mg/g, 86 (%68.8) hastanın UPCR düzeyi 300-3499 mg/g, 36 (%28.8) hastanın UPCR düzeyi ≥3500 mg/g idi. Hastaların (n= 111) 14 (%12.6)'ünün piyürisi, 33 (%29.7)'ünün hematürisi mevcuttu.

Genetik ve genetik dışı grubun ortanca UPCR değeri, UPCR sınıflandırması ve piyüri görülme oranı benzerdi (p=0.364, p=0.439, p=0.834). Hematüri genetik FSGS grubunda istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek orandaydı **(p=0.005)**. Hastaların tanı anındaki idrar tetkiki özellikleri Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların tanı anındaki idrar tetkiki özellikleri

	Genetik FSGS	Genetik dışı FSGS	*p**
UPCR, med, IQR, g/g	1.73 (1.36-2.84)[¶]	2.1 (1.29-3.68)[Δ]	0.364[a]
Proteinüri evre, n (%)			0.439[a]
<300 mg/g	0	3 (%2.4)	
300-3499 mg/g	21 (%80.8)	86 (%68.8)	
≥3500 mg/g	5 (%19.2)	36 (%28.8)	
Tam idrar tetkiki, n (%)			
Piyüri	3 (%14.3)[ǂ]	14 (%12.6)[⌠]	0.834[b]
Hematüri	13 (%61.9)[ǂ]	33 (%29.7)[⌠]	***0.005**[b]*

(*p**: genetik ve genetik dışı sekonder FSGS hastaları karşılaştırılmıştır) (UPCR: spot idrar protein kreatinin oranı, med: medyan, IQR: çeyrekler arası aralık) (¶: n= 26, ǂ: n= 21, Δ: n= 125, ⌠: n= 111) ([a]: Mann-Whitney U testi, [b]: Ki-Kare testi)

Tek böbrekli hastaların tanı anı kreatinin değeri (n=21) 1.39 (1.00-1.90) mg/dl, tanı anı eGFR değeri (n=21) 51 (43-70) ml/dk/1.43m^2 idi. Tek böbrekli olmayan hastaların tanı anı kreatinin değeri (n=129) 1.00 (0.7-1.50) mg/dl, son kontrol eGFR değeri (n=127) 81 (53.5-108.5) ml/dk/1.43m^2 idi. Tek böbrekli hastaların başlangıç kreatinin değeri tek böbrekli olmayan gruba göre yüksek **(p=0.007)** ve eGFR değeri tek böbrekli olmayan gruba göre daha düşüktü **(p=0.003).**

C. Hastaların Görüntüleme Özellikleri

Renal ultrasonografi verilerine ulaşılabilen 122 hasta mevcuttu. Hastaların ortanca sağ böbrek uzun aksı 108 (97-115) mm, sol böbrek uzun aksı 106.5 (98-117) mm idi. 94 hasta renal parankimal hastalık (RPH) açısından değerlendirilmişti; 62 (%66) hastada RPH mevcuttu.

Genetik FSGS tanılı 26 hastanın renal ultrasonografisi mevcuttu. Sağ böbrek uzun aksı ortalama 108.8 ± 8.2 mm, sol böbrek uzun aksı ortalam 108 ± 9.8 mm idi. 18 hasta RPH açısından değerlendirilmişti; 12 (%66.7) hastada RPH mevcuttu.

Genetik dışı sekonder FSGS tanılı 96 hastanın renal ultrasonografisi mevcuttu. Sağ böbrek uzun aksı ortanca 106 (91-115) mm, sol böbrek uzun aksı ortanca 106 (95-117) mm idi. 76 hasta RPH açısından değerlendirilmişti; 50 (%65.8) hastada RPH mevcuttu.

İki grup arasında sağ böbrek uzunluğu, sol böbrek uzunluğu ve renal parankimal hasar görülme oranı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.308, p=0.634, p=0.944). Hastaların görüntüleme özellikleri Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların görüntüleme özellikleri

	Tüm hastalar	Genetik FSGS	Genetik dışı FSGS	*p**
USG, med, IQR, mm	n= 122	n= 26	n= 96	
Sağ böbrek	108 (97-115)	108.8 ± 8.2	106 (91-115)	0.308[a]
Sol böbrek	106.5 (98-117)	108 ± 9.8	106 (95-117)	0.634[a]
	n= 94	n= 18	n= 76	
RPH, n (%)	62 (%66)	12 (%66.7)	50 (%65.8)	0.944[b]

(*p**: genetik ve genetik dışı sekonder FSGS hastaları karşılaştırılmıştır) (USG: ultrasonografi, med: ortanca, IQR: çeyrekler arası aralık, RPH: renal parankimal hasar) ([a]: Mann-Whitney U testi, [b]: Ki-Kare testi)

D. Hastaların Böbrek Biyopsi Bulguları

131 hastanın böbrek biyopsisi patoloji sonucuna ulaşıldı.

Tüm hastaların ortanca total glomerül sayısı 13 (8-18) idi. Ortanca global sklerotik glomerül sayısı 2 (1-4), ortanca segmental sklerotik glomerül sayısı 1 (0-2) idi. Işık mikroskopik incelemede bazal membran değişikliği 30 (%22.9) hastada izlendi. 69 (%52.7) hastada glomerülomegali mevcuttu. 7 (%5.3) hastada kresent görüldü. 96 (%71.8) hastada interstisyel fibrozis, 106 (%79.4) hastada tübüler atrofi mevcuttu. 55 hstada (%42) arteriyoler hyalinozis, 28 hastada (%21.4) arteriyosklerozis izlendi.

Genetik FSGS tanılı 23 hastanın böbrek biyopsisi mevcuttu, hastaların biyopsisinde ortanca glomerül sayısı 8 (4-15) olarak izlendi. Ortanca global sklerotik glomerül sayısı 2 (0-2), ortanca segmental sklerotik glomerül sayısı 1 (0-2) idi. 8 (%34.8) hastada bazal membran değişikliği, 8 (%34.8) hastada glomerülomegali, 2 (%8.7) hastada kresent izlendi. Hastaların 18 (%73.9)' inde interstisyel fibrozis, 14 (%56.5)' ünde tübüler atrofi, 5 (%21.7)' inde arteriyoler hyalinozis, 2 (%8.7) sinde arteriyosklerozis mevcuttu.

Genetik dışı sekonder FSGS tanılı 108 hastanın böbrek biyopsisi mevcuttu, hastaların biyopsisinde ortanca glomerül sayısı 13 (8-18) olarak izlendi. Ortanca global sklerotik glomerül sayısı 2 (1-4), ortanca segmental sklerotik glomerül sayısı 1 (0-2) idi. 22 (%20.4) hastada bazal membran değişikliği, 61 (%56.5) hastada glomerülomegali, 5 (%4.6) hastada kresent izlendi. Hastaların 78 (%71.3)' inde interstisyel fibrozis, 92 (%84.3)' sinde tübüler atrofi, 50 (%46.3)' sinde arteriyoler hyalinozis, 26 (%24.1) sında arteriyosklerozis mevcuttu.

Sekonder ve genetik FSGS hastaların ışık mikroskopik incelemede total glomerül sayısı, global sklerotik glomerül sayısı, segmental sklerotik glomerül sayısı benzer saptandı (p=0.092, p=0.053, p=0.422). Bazal membran değişikliği, glomerülomegali, kresent gelişimi, interstisyel fibrozis ve arteriyosklerozis iki grupta da benzer oranda izlendi (p=0.135, p=0.058, p=0.431, p=0.800, p=0.102). Tübüler atrofi ve arteriyorel hyalinozis genetik dışı sekonder FSGS grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı **(p=0.003, p=0.030)**. Hastaların ışık mikroskopik inceleme verileri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların böbrek biyopsisi ışık mikroskopi bulguları

	Tüm hastalar	Genetik FSGS	Genetik dışı FSGS	*p**
Işık mikroskopi	n= 131	n= 23	n= 108	
Total glomerül, med, IQR	13 (8-18)	8 (4-15)	13 (8-18)	0.092[a]
Global skleroz, med, IQR	2 (1-4)	2 (0-2)	2 (1-4)	0.053[a]
Segmental skleroz, med, IQR	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.422[a]
BMD, n, (%)	30 (%22.9)	8 (%34.8)	22 (%20.4)	0.135[b]
GM, n, (%)	69 (%52.7)	8 (%34.8)	61 (%56.5)	0.058[b]
Kresent, n, (%)	7 (%5.3)	2 (%8.7)	5 (%4.6)	0.431[b]
IF, n, (%)	96 (%71.8)	18 (%73.9)	78 (%71.3)	0.800[b]
TA, n, (%)	106 (%79.4)	14 (%56.5)	92 (%84.3)	***0.003[b]***
Art. Hyalinozis, n, (%)	55 (%42)	5 (%21.7)	50 (%46.3)	***0.030[b]***
AS, n, (%)	28 (%21.4)	2 (%8.7)	26 (%24.1)	0.102[b]

(*p**: genetik ve genetik dışı sekonder FSGS hastaları karşılaştırılmıştır) (med: ortanca, IQR: çeyrekler arası aralık, BMD: bazal membran değişikliği, GM: glomerülomegali, IF: interstisyel fibrozis, TA: tübüler atrofi, Art.: arteriyoler AS: arteriyosklerozis) ([a]: Mann-Whitney U testi, [b]: Ki-Kare testi)

131 hastanın immünfloresan inceleme verileri mevcuttu. İmmünfloresan incelemede 3 hastada IgG pozitifliği (%2.7) saptandı; 1 hastada (%0.9) +/- , 2 hastada (%1.8) + boyanma paterni mevcuttu. 9 hastada IgA pozitifliği (%8) saptandı; 3 hastada (%2.7) +/-, 6 hastada (%5.3) + boyanma paterni mevcuttu. 36 hastada IgM pozitifliği (%31.9) saptandı; 2 hastada (%1.8) +/-, 27 hastada (%23.9) +, 4 hastada (%3.5) ++ boyanma paterni mevcuttu. 3 hastanın (%2.7) boyanma paterni bilinmemekteydi. 30 hastada C3 pozitifliği (%26.5) saptandı; 3 hastada (%2.6) +/-, 17 hastada (%15) +, 3 hastada (%2.6) ++ boyanma paterni mevcuttu. 7 hastanın (%6.2) boyanma paterni bilinmemekteydi. 4 hastada (%3.5) kappa pozitifliği, 5 hastada (%4.4) lambda pozitifliği mevcuttu. Hiçbir hastada fibrinojen, C1q, kongo pozitifliği izlenmedi.

Genetik FSGS tanılı 20 hastanın immünfloresan inceleme verileri mevcuttu. İmmünfloresan incelemede 1 hastada + boyanma paterninde IgG pozitifliği (%5) mevcuttu. 4 hastada IgA pozitifliği (%20) saptandı; 1 hastada (%5) +/-, 3 hastada (%15) + boyanma paterni mevcuttu. 4 hastada + boyanma paterninde IgM pozitifliği (%20) saptandı. 5 hastada C3 pozitifliği (%25) saptandı; 3 hastada (%15) + boyanma paterni mevcuttu. 2 hastanın (%5) boyanma paterni bilinmemekteydi. 2 hastada (%10) kappa pozitifliği, 2 hastada (%10) lambda pozitifliği mevcuttu.

Genetik dışı sekonder FSGS tanılı 108 hastanın immünfloresan inceleme verileri mevcuttu. İmmünfloresan incelemede 2 hastada IgG pozitifliği (%2.2) saptandı; 1 hastada (%1.1) +/- , 1 hastada (%1.1) + boyanma paterni mevcuttu. 5 hastada IgA pozitifliği (%5.4) saptandı; 2 hastada (%2.2) +/-, 3 hastada (%3.2) + boyanma paterni mevcuttu. 32 hastada IgM pozitifliği (%34.4) saptandı; 2 hastada (%2.2) +/-, 23 hastada (%24.7) +, 4 hastada (%4.3) ++ boyanma paterni mevcuttu. 3 hastanın (%3.2) boyanma paterni bilinmemekteydi. 25 hastada C3 pozitifliği (%26.9) saptandı; 3 hastada (%3.4) +/-, 14 hastada (%15.9) +, 3 hastada (%3.4) ++ boyanma paterni mevcuttu. 5 hastanın (%4.2) boyanma paterni bilinmemekteydi. 2 hastada (%2.2) kappa pozitifliği, 3 hastada (%3.2) lambda pozitifliği mevcuttu.

İki grup arasında IgG (p=0.446), IgA (p=0.051), IgM (p=0.210), C3 (p=0.863), kappa (p=0.143) ve lambda (p=0.214) boyanma paterni açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların immünfloresan mikroskopi bulguları Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların böbrek biyopsisi immünfloresans mikroskopi bulguları

	Tüm hastalar n=113	Genetik FSGS n=20	Genetik dışı FSGS n=93	*p**
IgG, n, (%)	3, (%2.7)	1, (%5)	2, (%2.2)	0.446[a]
+/-	1, (%0.9)	0	1, (%1.1)	
+	2, (%1.8)	1, (%5)	1, (%1.1)	
++	0	0	0	
+++	0	0	0	
Bilinmiyor	0	0	0	
IgA, n, (%)	9, (%8)	4, (%20)	5, (%5.4)	0.051[a]
+/-	3, (%2.7)	1, (%5)	2, (%2.2)	
+	6, (%5.3)	3, (%15)	3, (%3.2)	
++	0	0	0	
+++	0	0	0	
Bilinmiyor	0	0	0	
IgM, n, (%)	36, (%31.9)	4, (%20)	32, (%34.4)	0.210[b]
+/-	2, (%1.8)	0	2, (%2.2)	
+	27, (%23.9)	4, (%20)	23, (%24.7)	
++	4, (%3.5)	0	4, (%4.3)	
+++	0	0	0	
Bilinmiyor	3, (%2.7)	0	3, (%3.2)	
C3, n, (%)	30, (%26.5)	5, (%25)	25, (%26.9)	0.863[b]
+/-	3, (%2.6)	0	3, (%3.4)	
+	17, (%15)	3, (%15)	14, (%15.9)	
++	3, (%2.6)	0	3, (%3.4)	
+++	0	0	0	
Bilinmiyor	7, (%6.2)	2, (%5)	5, (%4.2)	
Fibrinojen, n, (%)	0	0	0	
C1q, n, (%)	0	0	0	
Kappa, n, (%)	4, (%3.5)	2, (%10)	2, (%2.2)	0.143[a]
Lambda, n, (%)	5, (%4.4)	2, (%10)	3, (%3.2)	0.214[a]
Kongo, n, (%)	0	0	0	

(*p**: genetik ve genetik dışı sekonder FSGS hastaları karşılaştırılmıştır) (IFM: immünfloresan mikroskopi) ([a]: Fisher's exact test, [b]: Ki-Kare testi

E. Hastaların Tedavi Özellikleri

Hastaların 169'unun başlangıç tedavisi bilinmekteydi. 135 hastaya (%79.9) RAS inhibitörlerinden yalnızca biri başlanmıştı (ACEi ya da ARB). 3 hastaya kalsinörin inhibitörü (CNI) (%1.8), 26 hastaya (%15.4) GK tedavi, 3 hastaya (%1.8) siklofosfamid (CYC), 36 hastaya (%21.3), KKB, 10 hastaya (%5.9) ikili RAS inhibitörü (ACEi ve ARB) tedavisi başlanmıştı.

Genetik FSGS tanılı hastaların 28'inin başlangıç tedavisi bilinmekteydi. 23 hastaya (%82.1) RAS inhibitörlerinden yalnızca biri başlanmıştı (ACEi ya da ARB). 2 hastaya CNI (%7.1), 7 hastaya (%25) GK tedavi, 1 hastaya (%3.6) CYC, 1 hastaya (%3.6) KKB, 2 hastaya (%7.1) ikili RAS inhibitörü (ACEi ve ARB) tedavisi başlanmıştı. Genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların 141'inin başlangıç tedavisi bilinmekteydi. 112 hastaya (%79.4) RAS inhibitörlerinden yalnızca biri başlanmıştı (ACEi ya da ARB). 1 hastaya CNI (%0.7), 19 hastaya (%13.5) GK tedavi, 2 hastaya (%1.4) CYC, 35 hastaya (%24.8) KKB, 8 hastaya (%5.7) ikili RAS inhibitörü (ACEi ve ARB) tedavisi başlanmıştı.

Kohortumuzda HIVAN gelişen bir hasta mevcuttu; hastamız 7 ay boyunca izlenmişti. Tanı anında 11.6 g/g proteinürisi ve hipoalbüminemisi (1.9 g/dl) vardı. Yalnızca antiretroviral tedavi verildi. Tedavi sonrası 16.haftada proteinürisi 0.63 g/g'e gerilemişti.

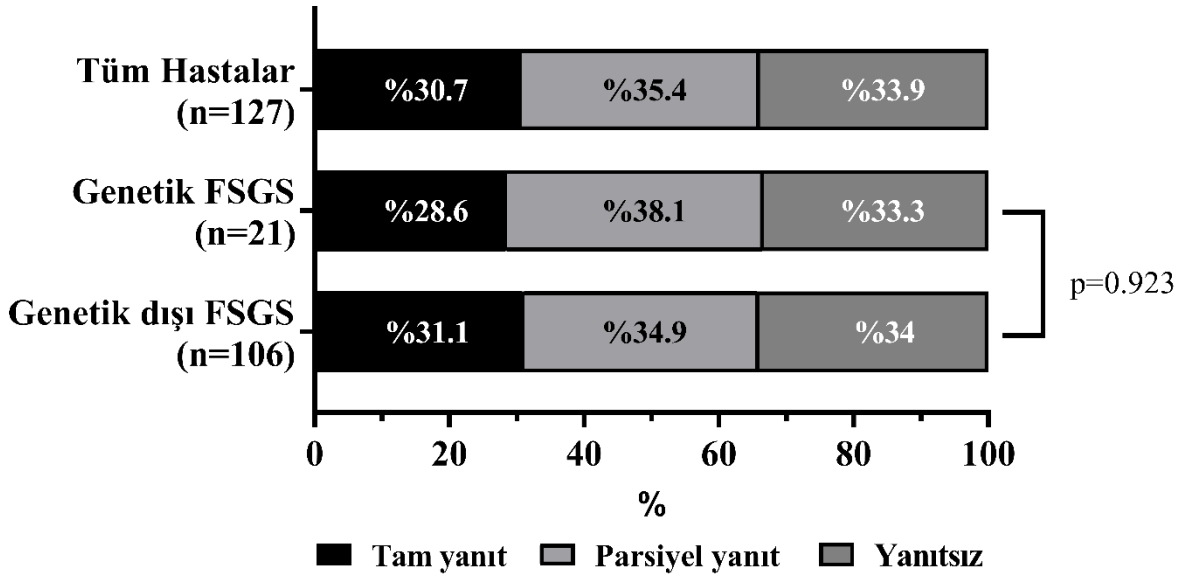
KKB genetik dışı sekonder FSGS tanılı grupta başlangıç tedavisi olarak daha sık kullanılırken **(p=0.012)**, tekli RAS inhibitörü, CNI, GK, CYC, KKB ve ikili RAS inhibitörleri kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.744, p=0.072, p=0.150, p=0.421, p=0.672). Hastaların tedavi özellikleri Tablo 15'te belirtilmiştir.

Tablo 15. Hastaların başlangıç tedavileri

	Tüm hastalar	Genetik FSGS	Genetik dışı FSGS	*p**
Tedavi n, (%)	n= 169	n= 28	n= 141	
ACEi ya da ARB	135 (%79.9)	23 (%82.1)	112 (%79.4)	0.744[a]
CNI	3 (%1.8)	2 (%7.1)	1 (%0.7)	0.072[b]
GK	26 (%15.4)	7 (%25)	19 (%13.5)	0.150[b]
CYC	3 (%1.8)	1 (%3.6)	2 (%1.4)	0.421[b]
KKB	36 (%21.3)	1 (%3.6)	35 (%24.8)	***0.012[a]***
DUAL	10 (%5.9)	2 (%7.1)	8 (%5.7)	0.672[b]

(*p**: genetik ve genetik dışı sekonder FSGS hastaları karşılaştırılmıştır) (ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokeri, CNI: kalsinörin inhibitörü, GK: glukokortikoid, CYC: siklofosfamid, KKB: kalsiyum kanal blokeri, DUAL: ACEi ve ARB) ([a]: Ki-Kare testi, [b]: Fisher's exact test)

127 hastanın 16.haftadaki tedavi yanıtı değerlendirildi. 39 hasta (%30.7) tam yanıtlı, 45 hasta (%35.4) parsiyel yanıtlı, 43 hasta (%33.9) tedavi yanıtsız olarak değerlendirildi. Genetik FSGS tanılı 21 hastanın tedavi yanıtı verisi mevcuttu. 6 hasta (%28.6) tam yanıtlı, 8 hasta (%38.1) parsiyel yanıtlı, 7 hasta (%33.3) tedavi yanıtsızdı. Genetik dışı sekonder FSGS tanılı 106 hastanın 33'ü (%31.1) tam yanıtlı, 37'si (%34.9) parsiyel yanıtlı, 36'sı (%34) tedavi yanıtsızdı. Genetik FSGS ve genetik dışı sekonder FSGS grupları arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.923). Hastaların tedavi yanıtları Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Hastaların 16.hafta tedavi yanıtlarının karşılaştırılması

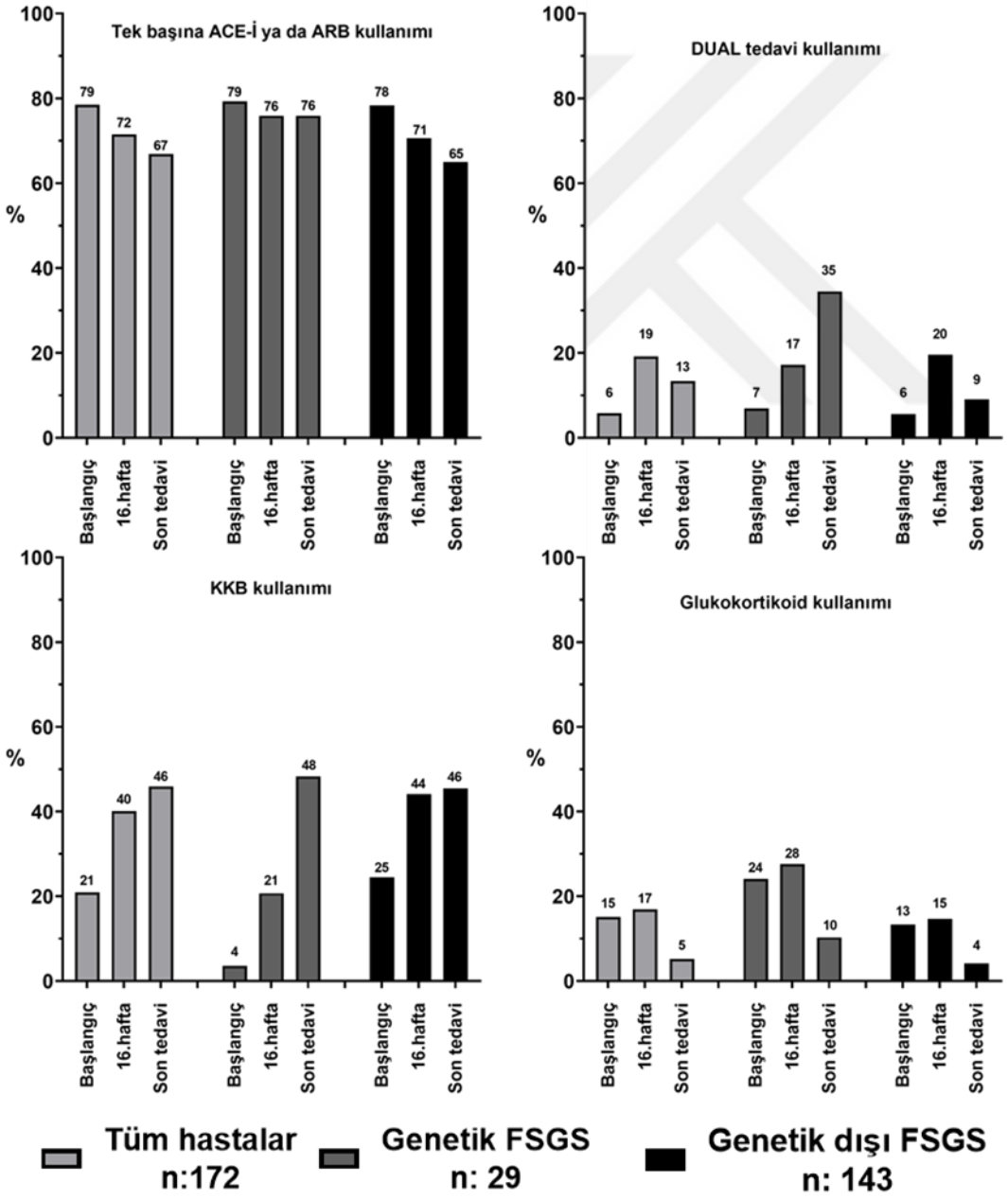
Tüm hastaların 135'i (%78.5) başlangıçta tek başına ACEi ya da ARB tedavisi kullanmaktayken, 16.haftada 123 hasta (%71.5), son kontrolde 115 hasta (%66.9) tek başına ACEi ya da ARB kullanmaktaydı. Genetik FSGS tanılı hastaların 23'ü (%79.3) başlangıçta tek başına ACEi ya da ARB tedavisi kullanmaktayken, 16.haftada 22 hasta (%75.9), son kontrolde 22 hasta (%75.9) tek başına ACEi ya da ARB kullanmaktaydı. Genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların 112'si (%78.3) başlangıçta tek başına ACEi ya da ARB tedavisi kullanmaktayken, 16.haftada 101 hasta (%70.6), son kontrolde 93 hasta (%65) tek başına ACEi ya da ARB tedavisi kullanmaktaydı.

Tüm hastaların 10'u (%5.8) başlangıçta ACEi ve ARB tedavisini beraber (dual) kullanmaktayken, 16.haftada 33 hasta (%19.2), son kontrolde 23 hasta (%13.4) ACEi ve ARB tedavisini beraber kullanmaktaydı. Genetik FSGS tanılı hastaların 2'si (%6.9) başlangıçta ACEi ve ARB tedavisini beraber kullanmaktayken, 16.haftada 5 hasta (%17.2), son kontrolde 10 hasta (%34.5) ACEi ve ARB tedavisini beraber kullanmaktaydı. Genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların 8'i (%5.6) başlangıçta ACEi ve ARB tedavisini beraber kullanmaktayken, 16.haftada 28 hasta (%19.6), son kontrolde 13 hasta (%9.1) ACEi ve ARB tedavisini beraber kullanmaktaydı.

Tüm hastaların 36'sı (%20.9) başlangıçta KKB tedavisi kullanmaktayken, 16.haftada 69 hasta (%40.1), son kontrolde 79 hasta (%45.9) KKB tedavisi kullanmaktaydı. Genetik FSGS tanılı hastaların 1'i (%3.6) başlangıçta KKB tedavisi kullanmaktayken, 16.haftada 6 hasta (%20.7), son kontrolde 14 hasta (%48.3) KKB tedavisi kullanmaktaydı. Genetik dışı sekonder

FSGS tanılı hastaların 35'i (%24.5) başlangıçta KKB tedavisi kullanmaktayken, 16.haftada 63 hasta (%44.1), son kontrolde 65 hasta (%45.5) KKB tedavisi kullanmaktaydı.

Tüm hastaların 26'sı (%15.1) başlangıçta glukokortikoid tedavi kullanmaktayken, 16.haftada 29 hasta (%16.9), son kontrolde 9 hasta (%5.2) glukokortikoid tedavi kullanmaktaydı. Genetik FSGS tanılı hastaların 7'si (%24.1) başlangıçta glukokortikoid tedavi kullanmaktayken, 16.haftada 8 hasta (%27.6), son kontrolde 3 hasta (%10.3) glukokortikoid tedavi kullanmaktaydı. Genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların 19'u (%13.3) başlangıçta glukokortikoid tedavi kullanmaktayken, 16.haftada 21 hasta (%14.7), son kontrolde 6 hasta (%4.2) glukokortikoid tedavi kullanmaktaydı. Başlangıç tedavileri Tablo 11'de özetlenen hastaların 16.hafta ve son kontrol tedavileri Şekil 6'da şematize edilmiştir.



Şekil 6. Hastaların başlangıç, 16. hafta ve son kontrol tedavileri

Hastaların tedavi yanıtı yanıtsız ve yanıtlı olarak tekrar kategorize edildi. Tam yanıt ve parsiyel yanıtlı hastalar yanıtlı olarak sınıflandı. Hastalar tedavi yanıtına etki eden faktörler açısından değerlendirildi.

Obez (VKİ≥30) olan hastaların %62.5'i (n=25/40) tedavi yanıtlıyken, obez olmayan hastaların %83.3'ü (n=40/48) tedavi yanıtlıydı [**p=0.030**, OR=3,000, %95 CI (1.111-8.098)].

Tek böbrekli hastaların %41'i (n=7/17) tedavi yanıtlıyken, tek böbrekli olmayan hastaların %70'i (n=77/110) tedavi yanıtlıydı [**p=0.024**, OR=3.333, %95 CI (1.168-9.511)].

RAS inhibitörü kullanılan hastaların %70'i (n=77/110) tedavi yanıtlıyken, RAS inhibitörü kullanmayan hastaların %41'i (n=7/17) tedavi yanıtlıydı [**p=0.024**, OR= 0.300, %95 CI (0.105-0.856)].

F. Hastaların Son Kontrol Viziti Özellikleri

Son kontrol vizitinde 172 hasta değerlendirildi; 52 hasta (%30.2) hipertansifti. Genetik FSGS tanılı 8 hasta (%27.6) hipertansifken, genetik dışı sekonder FSGS tanılı 44 hasta (%30.8) hipertansifti. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.734)

Hastaların son kontrol ortanca kreatinin değeri (n=163) 1.35 (0.89-2.4) mg/dl, CKD-EPİ 2021 yöntemine göre hesaplanan eGFR'si (n=163) 53 (28-90) ml/dk/1.73m^2 idi. Evre 1 KBH tanılı 41 (%25.2) hasta, evre 2 KBH tanılı 25 (%15.3) hasta, evre 3a KBH tanılı 32 (%19.6) hasta, evre 3b KBH tanılı 23 (%14.1) hasta, evre 4 KBH tanılı 16 (%9.8) hasta, evre 5 KBH tanılı 26 (%16) hasta mevcuttu.

Genetik FSGS tanılı hastaların son kontrol ortanca kreatinin değeri (n=29) 1.13 (0.88-1.64) mg/dl, CKD-EPİ 2021 yöntemine göre hesaplanan ortanca eGFR'si (n=29) 67 (49-88) ml/dk/1.73m^2 idi. Evre 1 KBH tanılı 7 (%24.1) hasta, evre 2 KBH tanılı 8 (%27.6) hasta, evre 3a KBH tanılı 7 (%24.1) hasta, evre 3b KBH tanılı 1 (%3.4) hasta, evre 4 KBH tanılı 1 (%3.4) hasta, evre 5 KBH tanılı 5 (%17.2) hasta mevcuttu.

Genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların son kontrol ortanca kreatinin değeri (n=134) 1.41 (0.90-2.84) mg/dl, CKD-EPİ 2021 yöntemine göre hesaplanan eGFR'si (n=134) 49 (27-90) ml/dk/1.73m^2 idi. Evre 1 KBH tanılı 34 (% 25.4) hasta, evre 2 KBH tanılı 17 (%12.7) hasta, evre 3a KBH tanılı 25 (%18.7) hasta, evre 3b KBH tanılı 22 (%16.4) hasta, evre 4 KBH tanılı 15 (%11.2) hasta, evre 5 KBH tanılı 21 (%15.7) hasta mevcuttu.

Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların son kontrol kreatinin (p=0.241), eGFR (p=0.167) ve KBH evreleri (p=0.311) arasında anlamlı fark saptanmadı.

Son kontrolde hastaların (n=143) ortanca UPCR değeri 1.04 (0.48-2.1) g/g idi. Hastaların (n=152) 19 (%12.5)'unun piyürisi, 51 (%33.6)'inin hematürisi mevcuttu. Genetik FSGS tanılı hastaların (n=27) son kontrol ortanca UPCR değeri 1.04 (0.64-2.2) g/g idi. Hastaların (n=27) 2 (%7.1)'sinin piyürisi, 19 (%67.9)'unun hematürisi mevcuttu. Genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların (n=116) son kontrol ortanca UPCR değeri 1.06 (0.4-2.1) g/g idi. Hastaların (n=116) 17 (%13.7)'sinin piyürisi, 32 (%25.8)'sinin hematürisi mevcuttu. Genetik ve genetik dışı sekonder FSGS grubunun ortanca UPCR değeri ve piyüri görülme oranı benzerdi (p=0.536, p=0.529). Hematüri genetik FSGS grubunda istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek orandaydı **(p<0.001)**.

Tüm hastaların son kontrol ortanca albümin değeri 4.26 (4.00-4.51) mg/dl iken; genetik FSGS grubunun ortanca albümin değeri 4.26 (3.66-4.59) mg/dl, genetik dışı sekonder FSGS grubunun ortanca albümin değeri 4.25 (4.03-4.50) mg/dl olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.436).

16 hastaya (%9.3, n=172) takip süresince renal transplantasyon yapıldığı görüldü; 4 hasta (%13.8, n=29) genetik FSGS tanılı, 12 hasta ise (%8.4, n=143) genetik dışı sekonder FSGS tanılıydı. İki grup arasında renal transplantasyon sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.488).

28 hastada (%16.3, n=172) takip süresince SDBH geliştiği görüldü; 5 hasta (%17.2, n=29) genetik FSGS tanılı, 23 hasta ise (%16.1) genetik dışı sekonder FSGS tanılıydı. İki grup arasında SDBH gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı (p=1.000).

37 hastanın (%27.4, n=135) eGFR değerinde tanı anına göre %50'den fazla düşme saptandı. Bu hastaların 4'ü (%20, n=20) genetik FSGS tanılıyken, 33'ü (%28.7, n=115) genetik dışı sekonder FSGS tanılıydı (p=0.421). Hastaların son kontrol viziti özellikleri Tablo 16'da verilmiştir.

Tek böbrekli hastaların son kontrol kreatinin değeri (n=20) 1.96 (1.20-3.07) mg/dl, son kontrol eGFR değeri (n=19) 37 (24.5-55.5) ml/dk/1.43m^2 idi. Tek böbrekli olmayan hastaların son kontrol kreatinin değeri (n=143) 1.3 (0.87-2.23) mg/dl, son kontrol eGFR değeri (n=143) 55 (30-93.5) ml/dk/1.43m^2 idi. Tek böbrekli olan ve olmayan hastaların son kontrol kreatinin (p=0.064) ve eGFR (p=0.094) değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 16. Hastaların son kontrol viziti özellikleri

	Tüm hastalar n=172	Genetik FSGS n=29	Genetik dışı FSGS n=143	*p**
Son kontrol HT, n, %	52 (%30.2)	8 (%27.6)	44 (%30.8)	0.734[a]
	n=163	n=29	n=134	
Kreatinin, med, IQR, mg/dl	1.35 (0.89-2.4)	1.13 (0.88-1.64)	1.41 (0.9-2.84)	0.241[b]
eGFR, ml/dk/1.73m^2	53 (28-90)	67 (49-88)	49 (27-90)	0.167[b]
KBH evre, n (%)				0.311[b]
Evre 1 (≥90)	41 (%25.2)	7 (%24.1)	34 (%25.4)	
Evre 2 (60-89)	25 (%15.3)	8 (%27.6)	17 (%12.7)	
Evre 3a (45-59)	32 (%19.6)	7 (%24.1)	25 (%18.7)	
Evre 3b (30-44)	23 (%14.1)	1 (%3.4)	22 (%16.4)	
Evre 4 (15-29)	16 (%9.8)	1 (%3.4)	15 (%11.2)	
Evre 5 (<15)	26 (%16)	5 (%17.2)	21 (%15.7)	
	n=143	n=27	n=116	
UPCR, med, IQR, g/g	1.04 (0.48-2.1)	1.04 (0.64-2.2)	1.06 (0.4-2.1)	0.536[b]
	n=152	n=28	n=124	
Hematüri, n (%)	51 (%33.6)	19 (%67.9)	32 (%25.8)	***<0.001[a]***
Piyüri, n (%)	19 (%12.5)	2 (%7.1)	17 (%13.7)	0.529[c]
	n=156	n=28	n=128	
Albümin, med, IQR, mg/dl	4.26 (4-4.51)	4.26 (3.66-4.59)	4.25 (4.03-4.5)	0.436[b]
	n=135	n=20	n=115	
eGFR <%50, n (%)	37 (%27.4)	4 (%20)	33 (%28.7)	0.421[a]
Renal Tx, n (%)	16 (%9.3)	4 (%13.8)	12 (%8.4)	0.488[c]
SDBH, n (%)	28 (%16.3)	5 (%17.2)	23 (%16.1)	1.000[c]

(*p**: genetik ve genetik dışı sekonder FSGS hastaları karşılaştırılmıştır) (HT: hipertansif, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, med: medyan, IQR: çeyrekler arası aralık, eGFR <%50: tanı anından itibaren eGFR'de %50'den fazla düşüş saptanan hastalar, Tx: transplantasyon) ([a]: Ki-Kare testi, [b]: Mann-Whitney U testi, [c]: Fisher's exact test)

G. Genetik FSGS Tanılı Hastalar

Genetik FSGS tanılı 29 hastanın genetik analiz sonuçları dosyalardan not edildi. 23 hastanın COL4A mutasyonu izlendi.

10 hastada COL4A3 mutasyonu izlendi; 2 hastada homozigot 8 hastada heterozigot mutasyon izlendi.

5 hastada COL4A4 mutasyonu izlendi; 3 hastada heterozigot 1 hastada homozigot mutasyon mevcuttu, bir hastanın verisine ulaşılamadı.

8 hastada COL4A5 mutasyonu izlendi. Hemizigot COL4A5 mutasyonu olan bir hastada eşlik eden compound heterozigot NPHP4 mutasyonu izlendi. 3 hastada heterozigot, 5 hastada hemizigot mutasyon mevcuttu.

1 hastada MYH9 mutasyonu, 1 hastada heterozigot NPHP4 ve heterozigot PTPRO mutasyonu, 1 hastada heterozigot NPHS2 ve heterozigot NPH4 mutasyonu, 1 hastada homozigot FN1 ve heterozigot KANK2 mutasyonu, 1 hastada heterozigot TRPC6 mutasyonu, 1 hastada homozigot MYO1E mutasyonu izlendi.

4 hastanın tanı anında nefrotik düzeyde proteinürisi mevcuttu, 2 hasta tanı anında hipoalbüminemikti. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların ilki COL4A3 heterozigot mutasyonuna sahipti; ACEi ve GK tedavi başlanmıştı, tedavi yanıtı bilinmemekteydi. İkinci hastada heterozigot NPHP4 ve heterozigot PTPRO mutasyonu mevcuttu; ACEi ve GK tedavisine parsiyel yanıtlıydı. Üçüncü hasta homozigot FN1 ve heterozigot KANK2 mutasyonuna sahipti; MMF tedavisine tam yanıtlıydı. Dördüncü hasta homozigot COL4A4 mutasyonuna sahipti; ACEi tedavisine parsiyel yanıtlıydı.

13 hastanın tanı anında hematürisi mevcuttu.

Başlangıç tedavisi olarak 23 hasta tek başına ACEi ya da ARB tedavisi kullanırken, 2 hasta ACEi ve ARB tedavisini birlikte kullanmaktaydı. 2 hastaya kalsinörün inhibitörü, 1 hastaya kalsiyum kanal blokeri başlanmıştı. 7 hastada glukokortikoid tedavi ilk seçenek olarak kullanılmıştı.

16.hafta sonunda 6 hasta tam yanıtlı, 8 hasta parsiyel yanıtlı, 7 hasta ise tedavi yanıtsızdı.

Son kontrolde hastaların 5'inde SDBH gelişmiş, 4'üne renal transplantasyon yapılmıştı. Bu hastaların tamamında COL4A mutasyonu mevcuttu.

Genetik FSGS tanısını öngördürmede etkisi olabilecek faktörler incelendiğinde genetik FSGS tanılı hastaların %79.3'ünde (n=23/29), genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların %32.9'unda (n=47/143) ailesinde renal hastalık öyküsü olduğu görüldü [**p<0.001**, OR=0.128, %95 CI (0.049-0.335)]. Genetik FSGS tanılı hastaların .%61.9'unda (n=13/21) tanı anında hematüri mevcutken bu oran genetik dışı sekonder FSGS hastalarında %29.7 (n=33/111) idi [**p=0.005**, OR=0.260, %95 CI (0.099-0.687)].

Genetik FSGS tanılı hastaların detaylı incelemesi Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Genetik FSGS tanılı hastaların genetik analiz sonucu, aile öyküsü, tanı yaşı, tanı anı klinik ve tedavi özellikleri, son vizit değerlendirmeleri

Hasta	Genetik Sonuç	Tanı Yaşı	Aile Öyküsü	Tanı anı			ACE-İ veya ARB	DUAL	CNI	KKB	GK	16.hf tedavi yanıtı	SDBH	Renal Tx
				Nefrotik PÜ	Hipoalb.	Hematüri								
#1	COL4A4, heterozigot	35	(-)	(-)	(-)	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	Parsiyel	**(+)**	**(+)**
#2	MYH9, heterozigot	25	**(+)**	(-)	(-)	.	(-)	(-)	(-)	(-)	**(+)**	Yanıtsız	(-)	(-)
#3	COL4A5, hemizigot	17	**(+)**	(-)	(-)	.	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	.	(-)	(-)
#4	COL4A5, hemizigot	18	**(+)**	(-)	(-)	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	Yanıtsız	**(+)**	**(+)**
#5	COL4A3, heterozigot	36	**(+)**	(-)	(-)	.	**(+)**	(-)	(-)	(-)	**(+)**	.	(-)	(-)
#6	COL4A5, hemizigot	21	**(+)**	(-)	(-)	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	**Tam yanıtlı**	(-)	(-)
#7	COL4A3, homozigot	52	**(+)**	(-)	(-)	(-)	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	Yanıtsız	**(+)**	**(+)**
#8	COL4A5, hemizigot NPHP4, bileşik heterozigot	7	**(+)**	(-)	(-)	.	.	.	.	.	.	.	**(+)**	(-)
#9	COL4A3, heterozigot	31	**(+)**	(-)	(-)	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	Parsiyel	(-)	(-)
#10	COL4A3, heterozigot	29	**(+)**	(-)	(-)	.	(-)	**(+)**	(-)	(-)	(-)	Yanıtsız	(-)	(-)
#11	COL4A3, heterozigot	28	**(+)**	**(+)**	(-)	.	**(+)**	(-)	(-)	(-)	**(+)**	.	(-)	(-)
#12	COL4A3, homozigot	39	**(+)**	(-)	(-)	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	Yanıtsız	**(+)**	**(+)**
#13	COL4A5, heterozigot	4	**(+)**	(-)	(-)	.	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)
#14	COL4A4, heterozigot	47	**(+)**	(-)	(-)	(-)	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	Parsiyel	(-)	(-)
#15	NPHP4, heterozigot PTRPRO, heterozigot	43	**(+)**	**(+)**	(-)	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	(-)	**(+)**	Parsiyel	(-)	(-)
#16	COL4A5, heterozigot	46	**(+)**	(-)	(-)	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	**Tam yanıtlı**	(-)	(-)
#17	COL4A3, heterozigot	43	(-)	(-)	(-)	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	**(+)**	(-)	Yanıtsız	(-)	(-)
#18	NPHS2, heterozigot NPH4, heterozigot	14	**(+)**	(-)	(-)	(-)	**(+)**	(-)	**(+)**	(-)	**(+)**	Yanıtsız	(-)	(-)
#19	FN1, homozigot KANK2, heterozigot	36	**(+)**	**(+)**	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	**Tam yanıtlı**	(-)	(-)
#20	TRPC6, heterozigot	62	**(+)**	(-)	(-)		**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	**Tam yanıtlı**	(-)	(-)
#21	MYO1E, homozigot	1	**(+)**	(-)	**(+)**	(-)	**(+)**	(-)	(-)	(-)	**(+)**	.	(-)	(-)
#22	COL4A4, heterozigot	33	**(+)**	(-)	(-)	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	.	(-)	(-)
#23	COL4A4	44	**(+)**	(-)	(-)	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	.	(-)	(-)
#24	COL4A3, heterozigot	48	(-)	(-)	(-)	(-)	**(+)**	(-)	**(+)**	(-)	**(+)**	Parsiyel	(-)	(-)
#25	COL4A5, hemizigot	38	(-)	(-)	(-)	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	Parsiyel	(-)	(-)
#26	COL4A3, heterozigot	39	(-)	(-)	(-)	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	Parsiyel	(-)	(-)
#27	COL4A5, heterozigot	38	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	**(+)**	(-)	(-)	(-)	**Tam yanıtlı**	(-)	(-)
#28	COL4A3, heterozigot	50	(-)	(-)	(-)	.	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	**Tam yanıtlı**	(-)	(-)
#29	COL4A4, homozigot	24	**(+)**	**(+)**	(-)	(-)	**(+)**	(-)	(-)	(-)	(-)	Parsiyel	(-)	(-)

(H: hasta, PÜ: proteinüri, SDBH: son dönem böbrek hastalığı,Tx: Transplantasyon, ACE-İ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokeri, CNI: kalsinörin inhibitörü, GK: glukokortikoid, KKB: kalsiyum kanal blokeri, DUAL: ACEİ ve ARB, hf: hafta)

H. Son Dönem Böbrek Hastalığı Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması

Çalışmadaki 163 hastanın son kontrol verisi mevcuttu. 28 hastada SDBH gelişmiş, 135 hastada gelişmemişti.

İki grup demografik özellikler açısından karşılaştırıldı. SDBH gelişen hastaların 15'i (%53.6) kadın cinsiyetteydi, yaşları ortanca 57 (38-62.5), tanı yaşları ortanca 40 (24-49.5) olarak bulundu. SDBH gelişen hastalar ortanca 98.5 (38.5-159.5) ay izlenmişti. SDBH gelişmeyen hastaların 84'ü (%62.2) kadın cinsiyette iken, yaşları 48.8 ± 12.6 yaş, tanı yaşları ortalama 38.9 ± 13.9 yıl olarak bulundu. SDBH gelişmeyen hastalar ortanca 71 (39-130) ay izlenmişti. İki grup arasında cinsiyet, yaş, tanı yaşı, takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.394, p=0.311, p=0.731, p=0.297).

SDBH gelişen hastaların (n=20) ortanca VKİ'si 25.1 (21.5-28.2) kg/m^2 iken, SDBH gelişmeyen hastaların (n=99) ortanca VKİ'si 27.8 (24.1-32.4) kg/m^2 olarak görüldü **(p=0.029)**. SDBH gelişen hastaların %20'si obezken (n=4/20), SDBH gelişmeyen hastaların %43.4'ü (n=43/99) obezdi (p=0.051)

SDBH gelişen hastaların 3'ü (%10.7), SDBH gelişmeyen hastaların 18'i (%13.3) tek böbrekliydi (p=1.000). SDBH gelişen hastaların 5'inde (%17.9) etyolojide genetik FSGS mevcutken, SDBH gelişmeyen hastaların 24'ünde (%17.8) genetik FSGS mevcuttu (p=1.000). SDBH gelişen hastaların 15'inin (%53.6) ailesinde renal hastalık öyküsü, 6'sının (%21.4) ailesinde Alport sendromu öyküsü, 10'unun (%35.7) ailesinde SDBH öyküsü mevcutken; SDBH gelişmeyen hastaların 52'sinin (%38.5) ailesinde renal hastalık öyküsü, 10'unun (%7.4) ailesinde Alport sendromu öyküsü, 38'inin (%28.1) ailesinde SDBH öyküsü mevcuttu.

SDBH gelişen grupta Alport sendromu öyküsü anlamlı olarak yüksekken **(p=0.035)**, renal hastalık ve SDBH öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.141, p=0.453). SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri

	SDBH gelişen hastalar (n= 28)	SDBH gelişmeyen hastalar (n= 135)	*p*
Cinsiyet, kadın, n (%)	15 (%53.6)	84 (%62.2)	0.394[a]
Yaş (yıl)	57 (38-62.5)	48.8 ± 12.6	0.311[b]
Tanı yaşı (yıl)	40 (24-49.5)	38.9 ± 13.9	0.731[b]
Takip süresi, med, IQR (ay)	98.5 (38.5-159.5)	71 (39-130)	0.297[b]
Tek böbrek, n (%)	3 (%10.7)	18 (%13.3)	1.000[c]
Genetik FSGS, n (%)	5 (%17.9)	24 (%17.8)	1.000[c]
	n= 20	n= 99	
VKİ, kg/m^2, med, IQR	25.1 (21.5-28.2)	27.8 (24.1-32.4)	***0.029[b]***
Obezite, n (%)	4 (%20)	43 (%43.4)	0.051[a]

	SDBH gelişen hastalar (n= 28)	SDBH gelişmeyen hastalar (n= 135)	*p*
Aile öyküsü			
Renal hastalık, n (%)	15 (%53.6)	52 (%38.5)	0.141[a]
Alport sendromu, n (%)	6 (%21.4)	10 (%7.4)	***0.035***[c]
SDBH, n (%)	10 (%35.7)	38 (%28.1)	0.453[a]

(SDBH: son dönem böbrek hastalığı, med: ortanca, IQR: çeyrekler arası aralık, VKİ: vücut kitle indeksi) ([a]: Ki-Kare, [b]: Mann-Whitney U testi, [c]: Fisher's exact test)

SDBH gelişen hastaların tanı anı ortanca kreatinin değeri 1.6 (1.3-2.11) mg/dl (n= 22), tanı anı ortanca eGFR değeri 45 (32-55) ml/dk/1.73m^2 (n=22), ortalama albümin değeri 3.95 ± 0.33 mg/dl (n=19), ortanca UPCR değeri 2.2 (1.58-3.69) g/g (n=19), ortalama total kolesterol değeri 202.9 ± 33.9 mg/dl (n=14), ortalama HDL kolesterol değeri 48.9 ± 13.3 mg/dl (n=9), ortalama LDL kolesterol değeri 132.7 ± 30.4 mg/dl (n=11) olarak saptandı. SDBH gelişen hastaların 6'sında (%35.3, n=17) tanı anında hematüri, 4'ünde (%23.5, n= 17) tanı anında piyüri görüldü. SDBH gelişmeyen hastaların tanı anı ortanca kreatinin değeri 0.96 (0.7-1.3) mg/dl (n= 119), tanı anı ortanca eGFR değeri 84.1 ± 33.7 ml/dk/1.73m^2 (n= 117), ortanca albümin değeri 4.1 (3.9-4.4) mg/dl (n= 113), ortanca UPCR değeri 2.06 (1.2-3.35) g/g (n=124), ortalama total kolesterol değeri 218.7 ± 43.6 mg/dl (n= 77), ortalama HDL kolesterol değeri 49 (40-60) mg/dl (n= 69), ortalama LDL kolesterol değeri 134.3 ± 37.9 mg/dl (n= 84) olarak saptandı.

SDBH gelişmeyen hastaların 38'inde (%35.5, n=107) tanı anında hematüri, 13'ünde (%12.1, n= 107) tanı anında piyüri görüldü. SDBH gelişen hastaların tanı anı kreatinin değeri anlamlı olarak daha yüksek (**p<0.001**), eGFR değeri anlamlı olarak daha düşüktü (**p<0.001**). İki grup arasında tanı anı albümin değeri (p=0.095), UPCR değeri (p=0.309), total kolesterol (p=0.220), HDL kolesterol (p=0.888) ve LDL kolesterol (p=0.958) değeri açısındna anlamlı fark saptanmadı. Hastaların tanı anı hematüri ve piyüri görülme oranları da farklı değildi (p=0.986, p=0.250). SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların tanı anı laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların tanı anı laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	SDBH gelişen hastalar	SDBH gelişmeyen hastalar	*p*
	n= 22	n= 119	
Kreatinin, med, IQR, mg/dl	1.6 (1.3-2.11)	0.96 (0.7-1.3)	***<0.001***[a]
	n= 22	n= 117	
eGFR, ml/dk/1.73m^2	45 (32-55)	84.1 ± 33.7	***<0.001***[a]
	n= 19	n= 113	
Albümin, med, IQR, mg/dl	3.95 ± 0.33	4.1 (3.9-4.4)	0.095[a]

	SDBH gelişen hastalar	SDBH gelişmeyen hastalar	*p*
	n= 19	n= 124	
UPCR, med, IQR, g/g	2.2 (1.58-3.69)	2.06 (1.2-3.35)	0.309[a]
	n= 17	n= 107	
Hematüri, n (%)	6 (%35.3)	38 (%35.5)	0.986[b]
Piyüri, n (%)	4 (%23.5)	13 (%12.1)	0.250[c]
Kan Lipidleri			
	n= 14	n= 77	
Total kolesterol, mg/dl	202.9 ± 33.9	218.7 ± 43.6	0.220[a]
	n= 9	n= 69	
HDL kolesterol, mg/dl	48.9 ± 13.3	49 (40-60)	0.888[a]
	n= 11	n= 84	
LDL kolesterol, mg/dl	132.7 ± 30.4	134.3 ± 37.9	0.958[a]

(SDBH:son dönem böbrek hastalığı, IQR: çeyrekler arası aralık, med: ortanca, ort: ortalama, ss: standart sapma, UPCR: spot idrarda protein kreatinin oranı, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein) ([a]: Mann-Whitney U testi, [b]: Ki-Kare, [c]: Fisher's exact test)

SDBH gelişen hastaların 17'sinde (%94.4, n=17/18) USG'de RPH mevcutken, SDBH gelişmeyen hastaların 43'ünde (%58.1, n=43/74) RPH mevcuttu **(p=0.004)**.

SDBH gelişen 19 hastanın böbrek biyopsisi ışık mikroskopi verileri mevcuttu. Bu biyopsilerde ortanca total glomerül sayısı 11 (8-16) idi ortanca 4 (2-6) glomerülde global skleroz mevcutken; ortanca 1.5 (1-3) glomerülde segmental skleroz izlendi. 8 (%42.1) hastada bazal membran değişikliği, 9 (%47.4) hastada glomerülomegali, 14 (%73.7) hastada interstisyel fibrozis, 15 (%78.9) hastada tubuler atrofi, 10 (%52.6) hastada arteriyoler hyalinozis, 7 (%36.8) hastada arteriyosklerozis izlendi. SDBH gelişen hiçbir hastada kresent oluşumu yoktu.

SDBH gelişmeyen 103 hastanın böbrek biyopsisi ışık mikroskopi verileri mevcuttu. Bu biyopsilerde ortanca total glomerül sayısı 13 (8-18) idi, ortanca 2 (1-3) glomerülde global skleroz mevcutken; ortanca 1 (0-2) glomerülde segmental skleroz izlendi. 22 (%21.4) hastada bazal membran değişikliği, 58 (%56.3) hastada glomerülomegali, 5 (%4.9) kresent oluşumu, 71 (%68.9) hastada insterstisyel fibrozis, 80 hastada (%77.7) tubuler atrofi, 40 (%38.8) hastada arteriyoler hyalinozis, 20 (%19.4) hastada arteriyosklerozis izlendi.

SDBH gelişen hastalarda global sklerotik glomerül sayısı istatistiksel olaran anlamlı oranda daha yüksekti (**p=0.006**). İki grup arasında total glomerül sayısı (p=0.905), segmental sklerotik glomerül sayısı (p=0.188), bazal membran değişikliği oranı (p=0.079),

glomerülomegali (p=0.472), kresent oluşumu (p=1.000), interstisyel fibrozis (p=0.679), tubuler atrofi (p=1.000), arteriyoler hyalinozis (p=0.261) ve arteriyosklerozis (p=0.130) açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların ışık mikroskopik özellikleri Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların böbrek biyopsisi ışık mikroskopi bulgularının karşılaştırılması

	SDBH gelişen hastalar (n=19)	SDBH gelişmeyen hastalar (n=103)	*p*
Total glomerül, med, IQR	11 (8-16)	13 (8-18)	0.905[a]
Global skleroz, med, IQR	4 (2-6)	2 (1-3)	***0.006***[a]
Segmental skleroz, med, IQR	1.5 (1-3)	1 (0-2)	0.188[a]
BMD, n, (%)	8 (%42.1)	22 (%21.4)	0.079[b]
GM, n, (%)	9 (%47.4)	58 (%56.3)	0.472[c]
Kresent, n, (%)	0	5 (%4.9)	1.000[b]
IF, n, (%)	14 (%73.7)	71 (%68.9)	0.679[c]
TA, n, (%)	15 (%78.9)	80 (%77.7)	1.000[b]
Art. Hyalinozis, n, (%)	10 (%52.6)	40 (%38.8)	0.261[c]
Arteriyosklerozis, n, (%)	7 (%36.8)	20 (%19.4)	0.130[b]

(med: ortanca, IQR: çeyrekler arası aralık, BMD: bazal membran değişikliği, GM: glomerülomegali, IF: interstisyel fibrozis, TA: tübüler atrofi, Art.: arteriyoler, IFM: immünfloresan mikroskopi) ([a]: Mann-Whitney U testi, [b]: Fisher's exact test, [c]: Ki-Kare)

SDBH gelişen 15 hastanın böbrek biyopsisi immünfloresans mikroskopi inceleme verileri mevcuttu. 1 hasta (%6.7) IgG pozitif saptandı; bu hastada (+/-) boyanma paterni mevcuttu. 1 hasta (%6.7) IgA pozitif saptandı; bu hastada (+/-) boyanma paterni mevcuttu. 3 hastada (%20) IgM pozitifliği saptandı; 2 (%13.3) hastada (+), 1 (%6.7) hastada (++) boyanma izlendi. 7 hastada (%46.7) C3 pozitifliği saptandı; 1 (7.7) hastada (+/-), 3 (%23.1) hastada (+), 1 (%3.6) hastada (++) boyanma izlendi. 1 hasta (%6.7) kappa pozitif, 1 hasta (%6.7) lambda pozitifti. Hiçbir hastada fibrinojen, C1q, kongo pozitifliği saptanmadı.

SDBH gelişmeyen 89 hastanın böbrek biyopsisi immünfloresans mikroskopi inceleme verileri mevcuttu. 2 hasta (%2.2) IgG (+) saptandı; her iki hastada da (+) boyanma paterni mevcuttu. 8 hastada (%9) IgA pozitif saptandı; 2 (%2.2) hastada (+/-), 6 (%6.8) hastada (+) boyanma izlendi. 31 hastada (34.8) IgM pozitifliği saptandı; 2 (%2.3) hastada (+/-), 24 (%27.6) hastada (+), 3 (%3.4) hastada (++) boyanma izlendi. 20 hastada (%22.5) C3 pozitifliği saptandı; 1 (%1.1) hastada (+/-), 14 (%16.1) hastada (+), 2 (%2.3) hastada (++) boyanma izlendi. 3 hasta (%3.4) kappa pozitif, 4 hasta (%4.5) lambda pozitif saptandı. Hiçbir hastada fibrinojen, C1q, kongo pozitifliği saptanmadı. Her iki grubun IgG (p=0.376), IgA (p=1.000), IgM (p=0.375), kappa (p=0.469) ve lambda (p=0.549) boyanma özellikleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

SDBH gelişen grupta C3 boyanma anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı **(p=0.048)**. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların immünfloresan mikroskopi böbrek biyopsisi bulgularının Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların böbrek biyopsisi IFM bulgularının karşılaştırılması

	SDBH gelişen hastalar (n=15)	SDBH gelişmeyen hastalar (n=89)	*P*
IgG, n, (%)	1, (%6.7)	2, (%2.2)	0.376[a]
+/-	1, (%6.7)	0	
+	0	2, (%2.2)	
++	0	0	
+++	0	0	
Bilinmiyor	0	0	
IgA, n, (%)	1, (%6.7)	8, (%9)	1.000[a]
+/-	1, (%6.7)	2, (%2.2)	
+	0	6, (%6.8)	
++	0	0	
+++	0	0	
Bilinmiyor	0	0	
IgM, n, (%)	3, (%20)	31, (%34.8)	0.375[a]
+/-	0	2, (%2.3)	
+	2, (%13.3)	24, (%27.6)	
++	1, (%6.7)	3, (%3.4)	
+++	0	0	
Bilinmiyor	0	0	
C3, n, (%)	7, (%46.7)	20, (%22.5)	***0.048[b]***
+/-	1, (%7.7)	1, (%1.1)	
+	3, (%23.1)	14, (%16.1)	
++	1, (%3.6)	2, (%2.3)	
+++	0	0	
Bilinmiyor	0	0	
Fibrinojen, n, (%)	0	0	
C1q, n, (%)	0	0	
Kappa, n, (%)	1, (%6.7)	3, (%3.4)	0.469[a]
Lambda, n, (%)	1, (%6.7)	4, (%4.5)	0.549[a]
Kongo, n, (%)	0	0	

(med: ortanca, IQR: çeyrekler arası aralık, BMD: bazal membran değişikliği, GM: glomerülomegali, IF: interstisyel fibrozis, TA: tübüler atrofi, Art.: arteriyel, IFM: immünfloresan mikroskopi) ([a]: Fisher's exact test, [b]: Ki-Kare testi)

Hastalar SDBH gelişimi öncesi dönemde kullandıkları tedaviler açısından karşılaştırıldı. SDBH gelişen 26 hastanın tedavi verisine ulaşıldı. Hastaların 16'sı (%61.5) tek başına ACEi ya da ARB, 5'i (%19.2) glukokortikoid tedavi, 2'si (%7.7) siklofosfamid, 15'i (%53.6) kalsiyum kanal blokeri, 6'sı (%23.1) ise ACEi ve ARB tedavisini beraber kullanmaktaydı. SDBH gelişmeyen 134 hastanın tedavi verisine ulaşıldı. Hastaların 103'ü (%76.9) tek başına ACEi ya da ARB, 10'u (%7.5) kalsinörin inhibitörü, 23'ü (%17.2) glukokortikoid tedavi, 1'i (%0.7) siklofosfamid, 49'u (%36.3) kalsiyum kanal blokeri, 24'ü (%17.9) ise ACEi ve ARB tedavisini beraber kullanmaktaydı. İki grup arasında tek başına ACEi ya da ARB (p=0.101), kalsinörin inhibitörü (p=0.369), glukokortikoid tedavi (p=0.781), siklofosfamid (p=0.069), kalsiyum kanal blokeri (p=0.088) ve ACEi ve ARB tedavisini beraber kullanım (p=0.584) açısından anlamlı fark yoktu. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların SDBH gelişen döneme dek olan tedavi özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların SDBH gelişen döneme dek olan tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

	SDBH gelişen hastalar (n= 26)	SDBH gelişmeyen hastalar (n= 134)	*p*
Tedavi, n, (%)			
ACEi ya da ARB	16 (%61.5)	103 (%76.9)	0.101[a]
CNI	0	10 (%7.5)	0.369[b]
GK	5 (%19.2)	23 (%17.2)	0.781[b]
CYC	2 (%7.7)	1 (%0.7)	0.069[b]
KKB	15 (%53.6)	49 (%36.3)	0.088[a]
DUAL	6 (%23.1)	24 (%17.9)	0.584[b]

(ACEi: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokeri, CNI: kalsinörin inhibitörü, GK: glukokortikoid, CYC: siklofosfamid, KKB: kalsiyum kanal blokeri, DUAL: ACEi ve ARB) ([a]: Ki-Kare, [b]: Fisher's exact test)

SDBH gelişen 28 hastanın 24'ünde SDBH gelişme zamanı bilinmekteydi, ortanca 120 (55.5-166) ayda SDBH geliştiği görüldü. Hastaların 4'ü genetik FSGS tanılıydı, ortanca 178 (126-246.5) ayda bu hastalarda SDBH geliştiği görüldü. Genetik dışı FSGS tanılı 20 hastada ise ortanca SDBH gelişme zamanı 99.5 (37.5-152.5) aydı. İki grup arasında SDBH gelişme zamanı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.081).

VI. TARTIŞMA

Çalışmamıza 131'inin böbrek biyopsisi verisi olan 172 hasta dahil edildi. Bu hastaların 103'ü kadın, ortalama yaşları 49.16 ± 12.67 yıl ve ortalama tanı yaşları 38.46 ± 13.75 yıldı. Hastaların 29'u genetik FSGS, 141 genetik dışı sekonder FSGS tanısı mevcuttu. Genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastaların 41'i obezdi, 21 hasta tek böbrekliydi, 4 hastanın OSAS tanısı mevcuttu. Hastalar ortanca 78 (38-134) ay takip edildi. 28 hastada takip süresince SDBH gelişti ve bu hastaların 16'sına renal transplantasyon yapıldı.

Literatürde primer ve sekonder FSGS hastalarının birlikte ele alındığı çalışmalarda FSGS'nin erkek hastalarda 1.5 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (3). Çalışmamızda ise hastaların %60'ı kadın cinsiyetteydi. Sekonder FSGS hastalarına yönelik epidemiyolojik çalışmaların eksikliği nedeniyle literatürle sağlıklı karşılaştırma yapılamamıştır.

Birkaç çalışmada 30'lu yaşlar FSGS için ortalama tanı yaşı olarak belirtilmiş, yaş ilerledikçe ise FSGS sıklığının azaldığı gösterilmiştir (163). Literatürle uyumlu şekilde kohortumuzdaki hastaların da ortalama tanı yaşının 38.46 ± 13.75 olduğu görülmüştür. Genetik FSGS tanılı hastaların çalışmaya dahil edildiğindeki ortalama yaşı genetik dışı sekonder FSGS grubuna kıyasla daha küçük olmakla birlikte iki grubun tanı yaşları arasında anlamlı fark saptanmaması genetik FSGS tanılı hastalarda kliniğin geç yaşta aşikar hale gelebileceğini akla getirmektedir.

Primer, sekonder ve genetik FSGS ayrımında hastaların tanı anı klinik ve laboratuvar özellikleri önemli yer tutmaktadır. İlaç anamnezi, VKİ ve viral seroloji özellikle sekonder FSGS tanısı için yol göstericiyken; aile öyküsünün genetik FSGS açısından yol gösterici olabileceği De Vriese ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada belirtilmiştir (9). Miao J. ve arkadaşları tarafından genetik test istemi yapılacak FSGS hastalarını daha doğru biçimde belirlemek için yapılan bir çalışmada klinik olarak primer FSGS düşünülen 13 hastanın 1'inde (%7.7), sekonder FSGS düşünülen ve etyolojisi bilinen 15 hastanın 5'inde (%33.3), sekonder FSGS düşünülen fakat etyolojisi bilinemeyen 13 hastanın 8'inde (%61.5), klinik olarak primer sekonder ayrımı yapılamayan 8 hastanınsa 7'sinde (%87.5) genetik FSGS saptanmıştır (164). Ailede renal hastalık öyküsü olmasının genetik FSGS'yi öngördürücü bir parametre olduğu çalışmamızda da ortaya konmuştur.

FSGS prevalansı coğrafi bölgelere ve etnik kökene bağlı olarak tüm dünyada değişkenlik göstermektedir, fakat insidansı bölgelerden bağımsız olarak artmaktadır. Mayo Clinic'te 2017'de yapılan bir çalışmada yıllar içerisinde primer ve sekonder FSGS tanısı konan insanların insidansının arttığı gösterilmiştir. Sekonder FSGS insidansının artışı; özellikle obezitenin yıllar içerisinde diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri bağlı olarak artmasıyla

ilişkilendirilebilirken; primer FSGS sıklığındaki artışı açıklamak halen mümkün değildir. Bu çalışmada FSGS tanılı hastaların %50'sinden fazlasının VKİ'sinin >30 kg/m^2 olduğu gösterilmiştir (165). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde genetik dışı sekonder FSGS tanılı hastalarda en sık etyolojik sebebin maladaptif mekanizmayla FSGS gelişimine neden olduğu düşünülen obezite olduğu görülmüştür [41 hasta (%40.6)].

Nefron kitlesinin azalmasıyla gelişen maladaptif FSGS'ye nefrektomi, renal agenezi, VUR nefropatisi örnek verilebilir (105, 106). Kohortumuzda tek böbrekli 21 hasta yer almaktadır; bu hastaların 3'ünde SDBH gelişmiştir. Literatürde tek böbrekli hastalarda renal sağkalımın genellikle iyi olduğu bildirilse de (166) nefron kitlesi azalan bu grupta, nefron başına düşen hemodinamik stresin artmasıyla sekonder FSGS ve buna ikincil SDBH gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Tek böbrekli hastaların tanı anında kreatinin değeri tek böbrekli olmayan gruptan yüksek ve eGFR değerleri tek böbrekli olmayan gruba göre anlamlı olarak düşükken, son kontrol vizitinde iki grubun kreatinin ve eGFR eğerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu veriler tek böbrekli olmanın FSGS seyrinde SDBH gelişimi için tek başına risk faktörü olmadığını düşündürmektedir.

Sekonder FSGS etyolojileri içerisinde başta HIV-1 olmak üzere çeşitli virüsler yer almaktadır. Tedavisiz hastalarda kollapsla seyreden, hızlı seyirli HIVAN gelişebilmektedir. HIVAN tanılı hastaların CD4 sayısı normale dönse dahi tübül epitellerinde HIV-1 birikimi nedeniyle kimi zaman remisyona giremeyebileceği literatürde bildirilmiştir (83). Kohortumuzdaki HIVAN gelişen tek hasta antiretroviral tedaviye tam yanıt vermiştir, antiproteinürik ek tedavi ihtiyacı olmaksızın izlemine devam edilmektedir.

İlaç ilişkili FSGS literatürde çeşitli etkenlere bağlı olarak vaka serilerinde bildirilmiştir; kohortumuzda ise ilaç ilişkili FSGS gelişen hasta yer almamaktadır. Dosya verilerine dayanarak yapılan bu retrospektif analizde olası bazı ajanların gözden kaçabileceği unutulmamalıdır.

Genetik dışı sekonder FSGS grubunda HT ve DM'nin istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmesi ise bu hastalarda olası etyoloji açıklanmış olacağı için genetik sebeplerin ayırıcı tanıda akla gelmemesiyle ilişkilendirilebilir.

Erişkin başlangıçlı FSGS tanısı alan bir hastada nefrotik sendrom varlığında akla öncelikle primer FSGS gelmelidir (9). Sekonder FSGS'de nefrotik düzeyde proteinüriye genellikle nefrotik sendrom bulguları eşlik etmez. Maladaptif FSGS'de 10-15 g/g proteinüriye rağmen albümin seviyeleri normal seyretmektedir. Primer FSGS tanılı hastaların da %5-60'ında nefrotik sendrom görülmeyebileceği bilinmekte; bu durum ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır (60, 61, 167). Tanı anında hastalarımızın %27.1'inde (n=41/151) nefrotik düzeyde proteinüri

mevcuttu. Genetik dışı sekonder FSGS grubunda nefrotik sendromu olan hasta bulunmazken; genetik FSGS tanılı 1 hasta nefrotik sendromla başvurmuştu.

FSGS; tanımı gereği fokal ve segmental tutulum göstermektedir. FSGS tanılı hastaların böbrek biyopsilerinde tüm glomerül hacminin yaklaşık %12.5'inde sklerotik lezyonlar görülürken, subtotal nefrektomi yapılan hastalarda glomerüllerin sadece %8'inin normal olduğu, %42'sinde segmental, %51'inde global skleroz görüldüğü bildirilmiştir (1, 168, 169). Özellikle 15 glomerülden daha az sayıda glomerülün alındığı biyopsilerde segmental skleroz görülmemesi FSGS tanısını ekarte ettirmez (60). Buradan hareketle böbrek biyopsisiyle yapılan incelemelerde klinik ve laboratuvar olarak FSGS ile uyumlu olsa dahi bazı hastalarda gerçekte olandan daha fazla oranda sağlıklı glomerül, daha az sayıda segmental sklerotik glomerül görülebileceği akılda tutulmalıdır. Glomerülomegali özellikle maladaptif FSGS'de görülebilen bir ışık mikroskopik değişikliktir; artan mekanik stres neticesinde podosit hücre sayısının artamayıp glomerüllerin hipertrofiye gitmesiyle izlenir (60). Kohortumuzda da klinik ve laboratuvar özellikleri ile sekonder FSGS tanısı alan; segmental sklerozun izlenmediği, glomerülomegali, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisin eşlik ettiği hastalar mevcuttur. Ayrıca erken dönemde alınan biyopsilerde ışık mikroskopide segmental skleroz bulguları görülmemesinin yanı sıra elektron mikroskopik incelemede dahi tanı koyulamayabileceği, gerekirse hastalığın ilerleyen dönemlerinde tekrar biyopsi yapılarak tanının doğrulanabileceği de bildirilmiştir (136).

Obezite ilişkili glomerüler değişiklikler son yıllarda obezitenin artmasıyla giderek yaygınlaşmaktadır. Obezite ilişkili glomerülopati; glomerülomegali ve ona eşlik edebilen FSGS ile karakterizedir (170). Klinik seyrinde genellikle subnefrotik düzeyde proteinüri görülür, hipoalbüminemi ve kreatinin yüksekliği genelde tabloya eşlik etmez. Columbia sınıflamasına göre değerlendirildiğinde daha çok perihiler tipte FSGS görülür. Primer FSGS'ye (%39) kıyasla segmental skleroza giden glomerül sayısı daha azdır (%12). EM incelemede podosit ayaksı çıkıntılarında primer FSGS'ye (%75) kıyasla daha az silinme (%40) görülür (167). Primer FSGS'ye kıyasla renal sağkalım daha kötüdür; primer FSGS hastalarının 5 yılda %50'si, 10 yılda %75'inde SDBH gelişirken; obezite ilişkili FSGS hastalarının 5 yılda %25'i, 10 yılda %50'sinde SDBH geliştiği görülmüştür (171). Obezite ilişkili FSGS ile diğer sekonder FSGS gruplarının renal sağ kalımını kıyaslayan çalışma literatürde bildirilmemiştir. Kohortumuzda literatüre benzer şekilde SDBH gelişen hastaların ortanca VKİ'lerinin gelişmeyen gruba oranla daha düşük olduğu ortaya konmuştur [sırasıyla 25.1 (21.5-28.2) kg/m^2, 27.8 (24.1-32.4) kg/m^2. Bu konuda daha geniş hasta gruplarında yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Obezite ilişkili FSGS hastalarında tedavide RAS inhibitörleri önerilmektedir. REIN

çalışmasında obez hastalarda obez olmayan hastalara göre ramiprilin antiproteinürik etkisinin daha fazla olduğu, SDBH'ye gidişin obez olmayan gruba göre ramipril kullanımıyla obez grupta daha çok azaldığı; obezlerin ramiprilin renoprotektif etkisine daha duyarlı olduğu öne sürülmüştür (172). Kohortumuzda ise obez (VKİ≥30) olan hastaların %62.5'i (n=25/40) tedavi yanıtlıyken, obez olmayan hastaların %83.3'ü (n=40/48) tedavi yanıtlıydı. REIN çalışmasındaki hastaların homojen bir grup olmayışı, FSGS tanısının bu farklılığı oluşturabileceği akılda tutulmalıdır. Obezite ilişkili FSGS tanılı hastalarda tedavi konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genetik FSGS'ye sebep olan genetik mutasyonların çoğu otozomal resesif geçişlidir ve genellikle <1 yaşta görülmektedir. Erişkin başlangıçlı genetik FSGS genellikle otozomal dominant kalıtılır. Çocukluk ve adölesan dönemde gelişen genetik FSGS daha çok nefrotik sendromda karakterizeyken erişkin başlangıçlı genetik FSGS'de genellikle masif proteinüri görülmez (<5 gr/g) ve genellikle bu hastalara nefrotik sendrom eşlik etmez (116, 117). Erişkin başlangıçlı otozomal resesif geçişli FSGS genellikle steroid dirençlidir (173). Kohortumuzda genetik FSGS tanılı 3 hasta çocuklukta, 2 hasta adölesan dönemde tanı almıştı. Bu hastaların hiçbirine eşlik eden nefrotik sendrom bulunmamaktaydı.

Primer, sekonder ve genetik FSGS ayrımında EM inceleme dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Elektron mikroskopik incelemede podosit ayaksı çıkıntılarındaki silinme/düzleşme diffüz veya segmental oluşu primer ve sekonder FSGS ayrımında yol göstericidir. Primer FSGS tanısı için diffüz silinme şart değildir fakat ayaksı çıkıntılarda diffüz silime olması maladaptif FSGS tanısından uzaklaştırır (9). *COL4* mutasyonu olan hastalarda GBM'de görülen bazı değişiklikler tanıda yardımcı olabilir; lamina densada yer yer incelme ve kalınlaşma alanları, ayrışma ve lamellasyon izlenebildiği gibi diffüz ince GBM de görülebilir (174). ACTN4 ve INF2 mutasyonlarında da hastalık spesifik EM değişiklikleri görülebilir (9, 114). Kohortumuzdaki hastaların EM bulgularının olmayışı hem primer FSGS ile histopatolojik ayrım konusunda zorluk oluşmasına hem de genetik FSGS düşündüren spesifik EM bulgularının bilinememesine yol açmıştır.

Genetik FSGS etyolojisinde 50'den fazla gen tanımlanmakla birlikte FSGS gelişiminden sorumlu en sık rastlanan mutasyonlar *COL4* mutasyonlarıdır (174). Erişkin başlangıçlı FSGS hastalarının %8-14'ünden podosit gen mutasyonlarının sorumlu olduğu düşünülmektedir (175). *COL4A5* (X'e bağlı) mutasyonları Alport hastalığının %85'inden sorumluyken, *COL4A3/4* (OR geçişli) de Alport hastalığına sebep olabilmektedir (176, 177). *COL4A3/4/5* mutasyonu ilişkili ailesel FSGS vakaları sıklıkla bildirilmektedir. FSGS ve steroid dirençli hastalara NGS testi uygulanmasının sıklığının artmasıyla tanı konulması da sıklaşmıştır

(174). Gast ve arkadaşlarının 2016'da FSGS tanılı 70'i erişkin başlangıçlı, 80 hastada yaptığı NGS çalışmasında 18 hastada kesin ya da muhtemel patojen genler saptanmış bu hastaların 8'inde *COL4* mutasyonu (%56) bildirilmiştir. Bu hastalarda aile öyküsü, hematüri, GBM anormalliklerinin daha sık görüldüğü, tanı yaşlarının daha küçük olduğu görülmüştür (174). Kohortumuzda literatürden daha sık *COL4* mutasyonu görüldü; 29 hastanın 23'ünde (%79) *COL4A* mutasyonu izlenmişti; 10'unda *COL4A3* (%43), 5 hastada *COL4A4* (%22), 8 hastada *COL4A5* (%35) mutasyonu mevcuttu. Literatürde çocuk ve adölesan yaşta başlayan vakaların kohortumuza göre daha fazla sayıda olmasıyla bu fark açıklanabilir. Genetik FSGS tanılı hastalarımızda daha önceki çalışmalara benzer şekilde aile öyküsü ve hematüri genetik dışı sekonder FSGS hastalarına oranla daha sıktı. Hastaların EM inceleme verileri bulunmadığından GBM değişiklikleri karşılaştırılamadı.

Genetik FSGS tanısını öngördürmede ailede renal hastalık öyküsü ve tanı anında görülen hematürinin istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Her iki grup arasında tanı anı hipertansiyon, proteinüri, kan lipidleri, serum albümin değerleri arasında anlamlı fark olmaması ve genetik dışı grupta nefrotik sendrom görülmemesi genetik ve genetik dışı sekonder FSGS ayrımında klinik özelliklerin kullanımının kısıtlı olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde 7'si genetik, 14 çocuk FSGS hastasının incelendiği Watanabe Y. ve arkadaşlarının çalışmasında genetik ve genetik dışı FSGS hastalarının tanı anı UPCR değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştı. Çalışmamızda da benzer şekilde genetik FSGS tanılı hastalar [1.04 (0.64-2.2) g/g, n=27] ile genetik dışı FSGS tanılı hastaların [1.06 (0.4-2.1) g/g, n=116)] tanı anı UPCR değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştı.

Erişkin başlangıçlı genetik FSGS tanılı hastaları ayırt etmek özellikle tedavi stratejilerini belirleme açısından önemlidir. Bu hastalarda uzun ve gereksiz süre GK tedavi kullanımından kaçınılmalıdır. Genetik FSGS'de nüks daha nadir olduğundan gerektiğinde hastalar transplantasyona yönlendirilmelidir (60). Kohortumuzda genetik FSGS tanılı hastaların 7'si (%24.1) tanı anında glukokortikoid tedavi kullanmaktayken son kontrol vizitinde yalnızca 3 hastanın (10.3) glukokortikoid tedavi kullanıyor olması dikkat çekmekteydi. Kohortumuzda renal transplantasyon yapılan 16 hastanın hiçbirinde nüks gelişmemişti. Genetik ve genetik dışı grupta transplantasyon sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı.

FSGS tedavisinde FSGS alt tipini belirlemek tedavi planı açısından önem arz etmektedir. Primer FSGS tedavisinde immünsüpresif tedavi tedavinin ana ögesiyken, sekonder FSGS tedavisi altta yatan nedene yöneliktir ve tedavide RAS inhibitörlerinden sıklıkla faydalanılır. Sekonder FSGS tedavisinde ana prensip sıkı kan basıncı kontrolü ve proteinürinin

kontrol altına alınmasına dayanmaktadır (14). RAS inhibitörleri proteinüri miktarını azaltıp, kan basıncını regüle ederek FSGS hastalarında renal sağkalımı arttırmaktadır. ACEi ve ARB tedavisinin beraber kullanımı özellikle hiperkalemiye meyil nedeniyle günlük pratikte çok önerilmezken, dirençli FSGS hastalarında antiproteinürik etkisinden faydalanmak maksadıyla üçlü RAS inhibisyonunun dahi yapılabildiği literatürde bildirilmiştir (178). Kohortumuzdaki hastalarda da tedavide sıklıkla RAS inhibitörlerinin kullanıldığı görülmüştür. Tanı anında ACEi ve/veya ARB kullanan hasta oranı %85.8 (n=145/169) iken, ikili RAS inhibitörü kullanımının kohortumuzda 16.haftada %19.2 (n=33/169)'ye dek yükseldiği görülmüştür. Günlük pratikte RAS inhibitörlerinin kombine edilmesi sıklıkla önerilmese de proteinüriyi kontrol altına almak için özellikli hasta gruplarında tedavinin bireyin ihtiyaçlarına göre modifiye edilmesinin önemi göze çarpmaktadır. Vaka serileri ve klinik çalışmalarla kullanımı henüz sınırlı olsa da yakın gelecekte sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörlerinin de özellikle sekonder FSGS tedavisinde tedavi seçenekleri arasında yer alacağı düşünülmektedir (179).

Sekonder FSGS tanılı hastalarda tedavi yanıtını ortaya koyan tek bir çalışma olmamakla beraber çeşitli ilaç gruplarının spesifik hasta grupları üzerindeki etkileri daha önce ortaya konmuştur. Altta yatan sebebi ortadan kaldırmak ve destek tedavi tedavide ana hedeftir. (14). Nefrotik düzeyde proteinürisi olan normoalbüminemik hastaların hipoalbüminemik hastalarla karşılaştırıldığı ACEi'nin antiproteinürik etkilerinin incelendiği bir çalışmada normoalbüminemik hastalarda antiproteinrüik etkinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (180). 2022 yılında Hodson E. M. ve arkadaşlarının yayınladığı bir metaanalizde (primer, sekonder ve genetik FSGS tanılı; erişkin ve çocuk hastaların yer aldığı) FSGS tanılı hastaların yalnızca %20'sinde parsiyel ya da tam remisyonun izlendiği, hastaların yarıya yakınında izlem süresince SDBH geliştiği bildirilmiştir (181). Kohortumuzda 16.haftada hastaların %30'u tam yanıtlıyken hastaların %35'inin parsiyel yanıtlı olduğu görülmüştür. Literatüre kıyasla daha yüksek olan bu remisyon oranları kohortumuzdaki hastaların yalnızca sekonder FSGS tanılı hastalar olmasıyla açıklanabilir.

Literatürde sekonder FSGS hastalarının SDBH'ye gidişini bir bütün olarak ele alan çalışmalar bulunmamaktadır. Nefrotik sendromla seyreden FSGS hastalarında 2005 yılında yapılan bir çalışmada tanı anında yüksek kreatinin değerine sahip olmak, yüksek VKİ ve tedaviye yanıtsızlığın SDBH gelişimi açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (19). İki yüksek riskli APOL1 alleli taşıyan hastalarda hastalığın daha hızlı ve kötü seyrettiği bilinmektedir (182). Histolojik alt tipler de prognozu ön gördürmede önemli role sahiptir; kollapsa seyreden FSGS en kötü prognoza sahipken, tip varyant FSGS en iyi prognoza sahiptir (75, 183). Kohortumuzda SDBH gelişen hastaların VKİ'si ortanca 25.1 (21.5-28.2) kg/m^2,

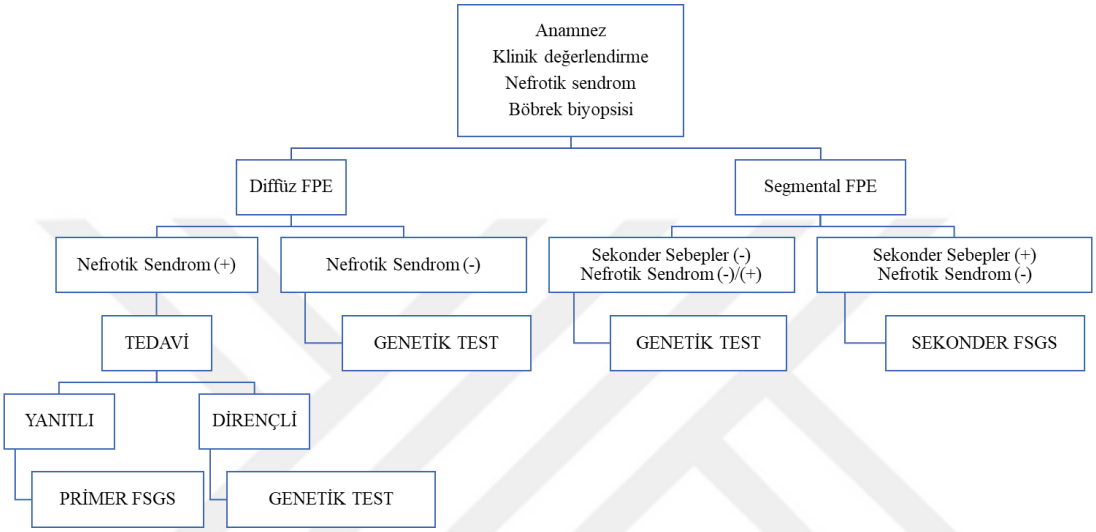
SDBH gelişmeyen hastaların ortanca VKİ'si 27.8 (24.1-32.4) kg/m^2 idi. Literatürde yüksek VKİ kötü prognoz ile ilişkiliyken kohortumuzda SDBH gelişen hastaların VKİ'si daha düşüktü. Literatürdeki çalışmaların primer FSGS hastalarında yapılmış olması nedeniyle farklı sonuçlara ulaşılmış olabileceği düşünüldü. Daha geniş bir kohortta, sekonder FSGS tanılı hastaların ayrı olarak incelenebileceği yeni çalışmalar ışığında daha net veriler elde edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Ailede Alport sendromu öyküsü olan hastalarda SDBH gelişme sıklığı (%21.4, n=6/28); Alport sendromu öyküsü olmayan hastalarda SDBH gelişme sıklığına (%7.4, n=10/135) oranla daha fazlaydı. Literatürle uyumlu şekilde SDBH gelişen hastaların tanı anı kreatinin değeri [ortanca 1.6 (1.3-2.11) mg/dl], SDBH gelişmeyen hastaların tanı anı kreatinin değerine [ortanca 0.96 (0.7-1.3) mg/dl] göre anlamlı olarak daha yüksekti.

FSGS tanılı hastaların %50'sinde 6-8 yıl içinde SDBH geliştiği bilinmektedir (14). Kohortumuzdaki hastaların ortanca izlem süresi 78 (38-134) ay olarak görüldü. SDBH gelişen hastaların ortanca takip süresi 98.5 (38.5-159.5) ay iken, SDBH gelişmeyen hastaların ortanca takip süresi 71 (39-130) aydı. Ortanca 78 ay takip edilen hastaların %17.2'sinde SDBH gelişmesi (literatürdeki çalışmalara primer FSGS'lerin de dahil edildiği göz önünde bulundurularak, kohortumuzda SDBH gelişme oranının literatürden daha düşük oranda olması) sekonder FSGS'nin primer FSGS'ye göre daha iyi seyirli olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Asemptomatik proteinürisi olan 37 çocuk hastada yapılan bir çalışmada, hastaların böbrek biyopsileri ve genetik testleri incelenmiş. FSGS tanılı 14 hastanın 7'sinde genetik sebepler saptanmış; genetik FSGS grubunda renal sağkalımın genetik olmayan gruba göre daha kötü olduğu ortaya konmuştur (173). Çalışmamızda ise SDBH gelişen (%17.9, n=5/28) ve gelişmeyen (%17.8, n=24/135) hastalar içerisinde genetik FSGS tanılı hastaların oranında anlamlı fark saptanmadı.

FSGS tanılı (primer ve sekonder) 171 hastanın kontrol grubuyla biyopsi bulguları ve renal sağkalımının karşılaştırıldığı bir çalışmada FSGS tanılı hastalarda IgM ve C3 birikiminin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Primer ve sekonder FSGS tanılı hastalar arasında IgM ve C3 birikimi açısından anlamlı fark saptanmazken, IgM birikimi ile renal sağkalımın kısaldığı bildirilmiştir (184). Kohortumuzdaki hastalarda genetik ve genetik dışı FSGS grubu arasında IgM birikimi arasından fark saptanmazken, SDBH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında da IgM birikimi açısından fark saptanmadı. Kohortumuzda SDBH gelişen grupta %46.7 (n=7/15) C3 birikimi mevcutken, SDBH gelişmeyen grupta C3 birikimi %22.5 (n=20/89) oranında saptanmıştı, SDBH gelişen grupta C3 birikimi anlamlı olarak yüksek saptandı.

Çalışmamız ve literatürdeki verilerden hareketle hastaların klinik, laboratuvar ve biyopsi verilerinden ve literatürdeki çalışmalardan hareketle Şekil 7'deki gibi tanısal bir algoritma oluşturulabilir (9, 60). Klinik pratikte genetik test istemine yönlendirecek ipucu bulguları yakalamak maliyet etkin test kullanımı açısından faydalı olacaktır. Genetik zeminde gelişen böbrek hastalıklarına tanı koyma sıklığının artmasıyla bu alandaki çalışmalar artacak; tanı ve tedavi konusundaki belirsizlikler azalacaktır.



Şekil 7. Primer, sekonder, genetik FSGS ayırıcı tanı algoritması (FPE: Podosit ayaksı çıkıntılarında düzleşme)

VII. SONUÇLAR

FSGS nefrotik veya subnefrotik düzeyde proteinüri nedeniyle yapılan böbrek biyopsilerinde karşımıza çıkan "fokal" ve "segmental" glomerüloskleroz olarak tanımlanan bir histolojik değişikliktir. Türkiye ve tüm dünyada yapılan böbrek biyopsilerinde FSGS görülme sıklığı giderek artmaktadır. Primer FSGS henüz etyolojisi ortaya konamamış, immünsupresif ajanlarla tedavi edilen, sıklıkla nefrotik sendromun eşlik ettiği bir hastalıkken; sekonder FSGS'de nefrotik sendrom nadiren görülür ve hastalar genellikle destek tedavisiyle izlenir. Primer, sekonder ve genetik FSGS'nin ayrımı son yıllarda nefroloji pratiğinde önem kazanmış, genetik testlerin kullanımının yaygınlaşmasıyla erişkin başlangıçlı genetik FSGS tanısı konulması kolaylaşmıştır. Genetik etyoloji düşündürecek sebeplerin ortaya konulması seçili hasta grubunda genetik test istemiyle testlerin maliyet etkin kullanımını sağlayacaktır. Sekonder ve genetik FSGS tanılı hastaların klinik seyrini ortaya koyan çalışmalar da vaka serileri düzeyinde yapılmış bu hastaların geniş olarak değerlendirildiği çalışmalar ortaya konmamıştır. Bu anlamda çalışmamızla literatüre anlamlı bir katkı sağladığımızı düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ailede renal hastalık öyküsü olması, ailede SDBH gelişen birey olması genetik FSGS tanısı açısından yol gösterici olarak saptanmış, genetik FSGS tanılı hastalarımızın tanı anında daha yüksek oranda hematüriyle başvurduğu görülmüştür. Klinik özellikleri açısından genetik ve genetik dışı grup arasında başka anlamlı fark saptanmamakla beraber çalışmamızda genetik FSGS tanılı hastaların sayıca az olması dezavantaj olarak göze çarpmaktadır. Kliniğimizde takipli genetik etyoloji düşündüren fakat genetik test sonucu negatif çıkan hastalar genetik dışı sekonder FSGS grubunda çalışmaya dahil edilmiştir, fakat genetik dışı FSGS grubundaki tüm hastaların genetik test sonucu olmadığı çalışma yorumlanırken akılda tutulmalıdır.

Sekonder ve genetik FSGS tanılı hastalar SDBH'ye gidiş açısından değerlendirildiğinde gidişi öngördüren parametre bulunmamakla birlikte kohortumuzda SDBH gelişen hastaların ortanca VKİ'lerinin daha düşük olduğu, SDBH gelişen hastaların ailesinde Alport sendromunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Şaşırtıcı olmamakla beraber SDBH gelişen hastaların tanı anı kreatinin değerinin daha yüksek olduğunu akılda tutmak gerekir. Ayrıca SDBH gelişen hastaların böbrek biyopsisinde global sklerotik glomerül sayısı SDBH gelişmeyen hastalara oranla anlamlı olarak daha fazladır ve bu hastalarda C3 birikimine daha sıklıkla rastlanmaktadır. Kohortumuzda SDBH gelişen hasta sayısının nispeten az olduğu verileri değerlendirirken göz önünde bulundurulmadır.

Çalışmamız sekonder ve genetik FSGS hastalarının birlikte değerlendirilmesi açısından tek olması ve toplam hasta sayısıyla öne çıkmaktadır. Tüm hastaların böbrek biyopsisi ve genetik test sonucu olmaması çalışmamızın kısıtlayıcı yönleridir. Ayrıca genetik FSGS tanılı hastaların sayıca daha fazla olması, hastaların birebir eşlenerek analiz edilmesi ve daha uzun takip verilerinin not edilmesi gelecekteki çalışmaların yol göstericiliğini arttırabilecek bazı yöntemlerdir.

VIII. KAYNAKÇA

1. Fuiano G, Comi N, Magri P, Sepe V, Balletta MM, Esposito C, et al. Serial morphometric analysis of sclerotic lesions in primary "focal" segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol. 1996;7(1):49-55.

2. Shabaka A, Tato Ribera A, Fernandez-Juarez G. Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. Nephron. 2020;144(9):413-27.

3. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(3):502-17.

4. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. Int Urol Nephrol. 2014;46(12):2347-55.

5. Kriz W, Elger M, Nagata M, Kretzler M, Uiker S, Koeppen-Hageman I, et al. The role of podocytes in the development of glomerular sclerosis. Kidney Int Suppl. 1994;45:S64-72.

6. Kriz W, Lemley KV. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. J Am Soc Nephrol. 2015;26(2):258-69.

7. Nishizono R, Kikuchi M, Wang SQ, Chowdhury M, Nair V, Hartman J, et al. FSGS as an Adaptive Response to Growth-Induced Podocyte Stress. J Am Soc Nephrol. 2017;28(10):2931-45.

8. Konigshausen E, Sellin L. Circulating Permeability Factors in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review of Proposed Candidates. Biomed Res Int. 2016;2016:3765608.

9. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. J Am Soc Nephrol. 2018;29(3):759-74.

10. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med. 2011;365(25):2398-411.

11. Rood IM, Deegens JK, Wetzels JF. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(3):882-90.

12. Yu H, Artomov M, Brahler S, Stander MC, Shamsan G, Sampson MG, et al. A role for genetic susceptibility in sporadic focal segmental glomerulosclerosis. J Clin Invest. 2016;126(3):1067-78.

13. Lepori N, Zand L, Sethi S, Fernandez-Juarez G, Fervenza FC. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. Clin Kidney J. 2018;11(2):179-90.

14. Hladunewich MA A-CC, Gipson DS. Focal segmental glomerulosclerosis. In: Gilbert SJ WD, eds, editor. National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases. 6th ed ed2014.

15. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. Am J Med. 1987;82(5):938-44.

16. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. Am J Kidney Dis. 2004;44(5):815-25.

17. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):2169-77.

18. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(3):399-406.

19. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis Registry G. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. J Am Soc Nephrol. 2005;16(4):1061-8.

20. Böbrek Fizyopatolojisi2017.

21. Grahammer F, Schell C, Huber TB. The podocyte slit diaphragm--from a thin grey line to a complex signalling hub. Nat Rev Nephrol. 2013;9(10):587-98.

22. Perico L, Conti S, Benigni A, Remuzzi G. Podocyte-actin dynamics in health and disease. Nat Rev Nephrol. 2016;12(11):692-710.

23. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. Mol Cell. 1998;1(4):575-82.

24. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. Nat Genet. 2000;24(4):349-54.

25. Bi J, Chase SE, Pellenz CD, Kurihara H, Fanning AS, Krendel M. Myosin 1e is a component of the glomerular slit diaphragm complex that regulates actin reorganization during cell-cell contact formation in podocytes. Am J Physiol Renal Physiol. 2013;305(4):F532-44.

26. Chhabra ES, Higgs HN. INF2 Is a WASP homology 2 motif-containing formin that severs actin filaments and accelerates both polymerization and depolymerization. J Biol Chem. 2006;281(36):26754-67.

27. Yao J, Le TC, Kos CH, Henderson JM, Allen PG, Denker BM, et al. Alpha-actinin-4-mediated FSGS: an inherited kidney disease caused by an aggregated and rapidly degraded cytoskeletal protein. PLoS Biol. 2004;2(6):e167.

28. Kawachi H, Fukusumi Y. New insight into podocyte slit diaphragm, a therapeutic target of proteinuria. Clin Exp Nephrol. 2020;24(3):193-204.

29. Mukerji N, Damodaran TV, Winn MP. TRPC6 and FSGS: the latest TRP channelopathy. Biochim Biophys Acta. 2007;1772(8):859-68.

30. Poschl E, Schlotzer-Schrehardt U, Brachvogel B, Saito K, Ninomiya Y, Mayer U. Collagen IV is essential for basement membrane stability but dispensable for initiation of its assembly during early development. Development. 2004;131(7):1619-28.

31. Hansen K, Abrass CK. Role of laminin isoforms in glomerular structure. Pathobiology. 1999;67(2):84-91.

32. Fox JW, Mayer U, Nischt R, Aumailley M, Reinhardt D, Wiedemann H, et al. Recombinant nidogen consists of three globular domains and mediates binding of laminin to collagen type IV. EMBO J. 1991;10(11):3137-46.

33. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. Mo Med. 2011;108(1):33-6.

34. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, Israni AK, et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2022;79(4 Suppl 1):A8-A12.

35. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(6):983-97.

36. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy. Am J Kidney Dis. 2015;66(3):e15-7.

37. Keri KC, Blumenthal S, Kulkarni V, Beck L, Chongkrairatanakul T. Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective. Postgrad Med J. 2019;95(1119):23-31.

38. Mathieson PW. Membranous nephropathy. Clin Med (Lond). 2012;12(5):461-6.

39. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. Am J Med Sci. 2021;361(2):176-94.

40. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(4):677-86.

41. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(2):332-45.

42. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Am Soc Nephrol. 1997;8(5):769-76.

43. Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. Kidney Int. 2018;94(5):861-9.

44. Noris M, Daina E, Remuzzi G. Membranoproliferative glomerulonephritis: no longer the same disease and may need very different treatment. Nephrol Dial Transplant. 2021.

45. Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. J Am Soc Nephrol. 2005;16(5):1392-403.

46. Nakopoulou L. Membranoproliferative glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 2001;16 Suppl 6:71-3.

47. Glassock RJ. Rare Glomerular Disorders. Comprehensive Clinical Nephrology: Elsevier; 2019. p. 333-5.

48. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. J Diabetes Res. 2017;2017:8637138.

49. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(5):825-35.

50. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020;76(2):265-81.

51. von Hutten H, Mihatsch M, Lobeck H, Rudolph B, Eriksson M, Rocken C. Prevalence and origin of amyloid in kidney biopsies. Am J Surg Pathol. 2009;33(8):1198-205.

52. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). N Engl J Med. 1980;302(23):1283-92.

53. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med. 2007;356(23):2361-71.

54. Gertz MA, Kyle RA, O'Fallon WM. Dialysis support of patients with primary systemic amyloidosis. A study of 211 patients. Arch Intern Med. 1992;152(11):2245-50.

55. Sathick IJ, Drosou ME, Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy, a review. J Nephrol. 2019;32(2):189-98.

56. Satoskar AA, Parikh SV, Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. Nat Rev Nephrol. 2020;16(1):32-50.

57. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):71.

58. Rich AR. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis. Bull Johns Hopkins Hosp. 1957;100(4):173-86.

59. Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. Lancet. 1970;760(1):1299-302.

60. Sethi S, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(3):375-84.

61. Praga M, Morales E, Herrero JC, Perez Campos A, Dominguez-Gil B, Alegre R, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. Am J Kidney Dis. 1999;33(1):52-8.

62. Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu CY, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. N Engl J Med. 2013;369(23):2183-96.

63. Kitiyakara C, Kopp JB, Eggers P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol. 2003;23(2):172-82.

64. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(2):414-30.

65. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. Kidney Int. 2007;71(12):1205-14.

66. Kriz W, Endlich K. Hypertrophy of podocytes: a mechanism to cope with increased glomerular capillary pressures? Kidney Int. 2005;67(1):373-4.

67. Matsusaka T, Xin J, Niwa S, Kobayashi K, Akatsuka A, Hashizume H, et al. Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse via control of onset and severity of podocyte-specific injury. J Am Soc Nephrol. 2005;16(4):1013-23.

68. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(11):2115-21.

69. Canaud G, Dion D, Zuber J, Gubler MC, Sberro R, Thervet E, et al. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). Nephrol Dial Transplant. 2010;25(4):1321-8.

70. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. N Engl J Med. 2012;366(17):1648-9.

71. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med. 1996;334(14):878-83.

72. Zimmerman SW. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. Clin Nephrol. 1984;22(1):32-8.

73. Kachurina N, Chung CF, Benderoff E, Babayeva S, Bitzan M, Goodyer P, et al. Novel unbiased assay for circulating podocyte-toxic factors associated with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. Am J Physiol Renal Physiol. 2016;310(10):F1148-56.

74. Harris JJ, McCarthy HJ, Ni L, Wherlock M, Kang H, Wetzels JF, et al. Active proteases in nephrotic plasma lead to a podocin-dependent phosphorylation of VASP in podocytes via protease activated receptor-1. J Pathol. 2013;229(5):660-71.

75. Bose B, Cattran D, Toronto Glomerulonephritis R. Glomerular diseases: FSGS. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(3):626-32.

76. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M. Permeability factors in nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Res Clin Pract. 2012;31(4):205-13.

77. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. Nat Med. 2011;17(8):952-60.

78. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. Intensive Care Med. 2012;38(9):1418-28.

79. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Duckers H, Horn A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. Crit Care. 2011;15(1):R63.

80. Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(12):2207-16.

81. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, Cara A, Dikman S, Gordon RE, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. J Am Soc Nephrol. 2000;11(11):2079-87.

82. Chen P, Chen BK, Mosoian A, Hays T, Ross MJ, Klotman PE, et al. Virological synapses allow HIV-1 uptake and gene expression in renal tubular epithelial cells. J Am Soc Nephrol. 2011;22(3):496-507.

83. Wyatt CM, Klotman PE, D'Agati VD. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. Semin Nephrol. 2008;28(6):513-22.

84. Husain M, Gusella GL, Klotman ME, Gelman IH, Ross MD, Schwartz EJ, et al. HIV-1 Nef induces proliferation and anchorage-independent growth in podocytes. J Am Soc Nephrol. 2002;13(7):1806-15.

85. Zuo Y, Matsusaka T, Zhong J, Ma J, Ma LJ, Hanna Z, et al. HIV-1 genes vpr and nef synergistically damage podocytes, leading to glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol. 2006;17(10):2832-43.

86. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2011;22(11):2129-37.

87. Chandra P, Kopp JB. Viruses and collapsing glomerulopathy: a brief critical review. Clin Kidney J. 2013;6(1):1-5.

88. Pakasa NM, Nseka NM, Nyimi LM. Secondary collapsing glomerulopathy associated with Loa loa filariasis. Am J Kidney Dis. 1997;30(6):836-9.

89. Martinelli R, Pereira LJ, Brito E, Rocha H. Clinical course of focal segmental glomerulosclerosis associated with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. Nephron. 1995;69(2):131-4.

90. Sehar N, Gobran E, Elsayegh S. Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis in a Patient with Acute Malaria. Case Rep Med. 2015;2015:420459.

91. Furuto Y, Hashimoto H, Namikawa A, Outi H, Takahashi H, Horiuti H, et al. Focal segmental glomerulosclerosis lesion associated with inhibition of tyrosine kinases by lenvatinib: a case report. BMC Nephrol. 2018;19(1):273.

92. Sakarcan A, Thomas DB, O'Reilly KP, Richards RW. Lithium-induced nephrotic syndrome in a young pediatric patient. Pediatr Nephrol. 2002;17(4):290-2.

93. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C, et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. J Am Soc Nephrol. 2010;21(1):163-72.

94. Friedman EA, Tao TK. Disappearance of uremia due to heroin-associated nephropathy. Am J Kidney Dis. 1995;25(5):689-93.

95. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. J Am Soc Nephrol. 2001;12(6):1164-72.

96. Vollenbroker B, George B, Wolfgart M, Saleem MA, Pavenstadt H, Weide T. mTOR regulates expression of slit diaphragm proteins and cytoskeleton structure in podocytes. Am J Physiol Renal Physiol. 2009;296(2):F418-26.

97. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, Duong Van Huyen JP, Peraldi MN, Helal I, et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(2):326-33.

98. Cho ME, Hurley JK, Kopp JB. Sirolimus therapy of focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity. Am J Kidney Dis. 2007;49(2):310-7.

99. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN-alpha, -beta, or -gamma is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(4):607-15.

100. Nichols B, Jog P, Lee JH, Blackler D, Wilmot M, D'Agati V, et al. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1. Kidney Int. 2015;87(2):332-42.

101. Lee VW, Harris DC. Adriamycin nephropathy: a model of focal segmental glomerulosclerosis. Nephrology (Carlton). 2011;16(1):30-8.

102. Kriz W, Lemley KV. Mechanical challenges to the glomerular filtration barrier: adaptations and pathway to sclerosis. Pediatr Nephrol. 2017;32(3):405-17.

103. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. Am J Kidney Dis. 2006;48(5):772-9.

104. Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Yamada T, Hasegawa H, Nishimura H, et al. Low birthweight and premature birth are risk factors for podocytopenia and focal segmental glomerulosclerosis. Am J Nephrol. 2013;38(2):149-57.

105. Bhathena DB, Weiss JH, Holland NH, McMorrow RG, Curtis JJ, Lucas BA, et al. Focal and segmental glomerular sclerosis in reflux nephropathy. Am J Med. 1980;68(6):886-92.

106. Fotino S. The solitary kidney: a model of chronic hyperfiltration in humans. Am J Kidney Dis. 1989;13(2):88-98.

107. Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, Zekri S, Ben Maiz H, Kheder A. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. Ultrastruct Pathol. 2011;35(4):176-82.

108. O'Donnell MP, Kasiske BL, Schmitz PG, Keane WF. High protein intake accelerates glomerulosclerosis independent of effects on glomerular hemodynamics. Kidney Int. 1990;37(5):1263-9.

109. Spear GS. The Glomerulus in Cyanotic Congenital Heart Disease and Primary Pulmonary Hypertension. A Review. Nephron. 1964;1:238-48.

110. Lee YC, Hung SY, Wang HK, Lin CW, Wang HH, Chen SW, et al. Sleep apnea and the risk of chronic kidney disease: a nationwide population-based cohort study. Sleep. 2015;38(2):213-21.

111. Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Ziyadeh FN, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis [seecomments]. Kidney Int. 1999;56(3):860-72.

112. Gasser DL, Winkler CA, Peng M, An P, McKenzie LM, Kirk GD, et al. Focal segmental glomerulosclerosis is associated with a PDSS2 haplotype and, independently, with a decreased content of coenzyme Q10. Am J Physiol Renal Physiol. 2013;305(8):F1228-38.

113. Ranganathan S. Pathology of Podocytopathies Causing Nephrotic Syndrome in Children. Front Pediatr. 2016;4:32.

114. Henderson JM, Alexander MP, Pollak MR. Patients with ACTN4 mutations demonstrate distinctive features of glomerular injury. J Am Soc Nephrol. 2009;20(5):961-8.

115. Choi HJ, Lee BH, Cho HY, Moon KC, Ha IS, Nagata M, et al. Familial focal segmental glomerulosclerosis associated with an ACTN4 mutation and paternal germline mosaicism. Am J Kidney Dis. 2008;51(5):834-8.

116. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). Pediatrics. 2007;119(4):e907-19.

117. Santin S, Bullich G, Tazon-Vega B, Garcia-Maset R, Gimenez I, Silva I, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(5):1139-48.

118. Smith EE, Malik HS. The apolipoprotein L family of programmed cell death and immunity genes rapidly evolved in primates at discrete sites of host-pathogen interactions. Genome Res. 2009;19(5):850-8.

119. Vanhamme L, Paturiaux-Hanocq F, Poelvoorde P, Nolan DP, Lins L, Van Den Abbeele J, et al. Apolipoprotein L-I is the trypanosome lytic factor of human serum. Nature. 2003;422(6927):83-7.

120. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science. 2010;329(5993):841-5.

121. Lannon H, Shah SS, Dias L, Blackler D, Alper SL, Pollak MR, et al. Apolipoprotein L1 (APOL1) risk variant toxicity depends on the haplotype background. Kidney Int. 2019;96(6):1303-7.

122. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 Nephropathy: From Genetics to Clinical Applications. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(2):294-303.

123. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T, et al. APOL1 Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. J Am Soc Nephrol. 2015;26(11):2882-90.

124. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J Kidney Dis. 2004;43(2):368-82.

125. Schachter AD. Computational simulation of renal biopsy accuracy in focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol. 2006;21(7):953-7.

126. Eddy AA, Giachelli CM. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. Kidney Int. 1995;47(6):1546-57.

127. Stokes MB, D'Agati VD. Morphologic variants of focal segmental glomerulosclerosis and their significance. Adv Chronic Kidney Dis. 2014;21(5):400-7.

128. Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JF. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population--epidemiology and outcome. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(1):186-92.

129. Han MH, Kim YJ. Practical Application of Columbia Classification for Focal Segmental Glomerulosclerosis. Biomed Res Int. 2016;2016:9375753.

130. Mirioglu S, Caliskan Y, Ozluk Y, Dirim AB, Istemihan Z, Akyildiz A, et al. Co-Deposition of IgM and C3 May Indicate Unfavorable Renal Outcomes in Adult Patients with Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. Kidney Blood Press Res. 2019;44(5):961-72.

131. Strassheim D, Renner B, Panzer S, Fuquay R, Kulik L, Ljubanovic D, et al. IgM contributes to glomerular injury in FSGS. J Am Soc Nephrol. 2013;24(3):393-406.

132. Zhong Y, Xu F, Li X, Chen H, Liang S, Zhu X, et al. The evolution of morphological variants of focal segmental glomerulosclerosis: a repeat biopsy-based observation. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(1):87-95.

133. Brown EJ, Schlondorff JS, Becker DJ, Tsukaguchi H, Tonna SJ, Uscinski AL, et al. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. Nat Genet. 2010;42(1):72-6.

134. Deltas C, Savva I, Voskarides K, Papazachariou L, Pierides A. Carriers of Autosomal Recessive Alport Syndrome with Thin Basement Membrane Nephropathy Presenting as Focal Segmental Glomerulosclerosis in Later Life. Nephron. 2015;130(4):271-80.

135. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. Kidney Int. 2006;69(5):920-6.

136. Howie AJ, Pankhurst T, Sarioglu S, Turhan N, Adu D. Evolution of nephrotic-associated focal segmental glomerulosclerosis and relation to the glomerular tip lesion. Kidney Int. 2005;67(3):987-1001.

137. Trivedi M, Pasari A, Chowdhury AR, Abraham A, Pandey R. Tip variant of focal segmental glomerulosclerosis: is it truly a benign variant? Ren Fail. 2015;37(5):763-8.

138. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. Kidney Int. 2006;70(10):1783-92.

139. Schwartz MM, Korbet SM, Rydell J, Borok R, Genchi R. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: prognostic value of histologic variants. Am J Kidney Dis. 1995;25(6):845-52.

140. Schwimmer JA, Markowitz GS, Valeri A, Appel GB. Collapsing glomerulopathy. Semin Nephrol. 2003;23(2):209-18.

141. Dettmar AK, Oh J. Infection-Related Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children. Biomed Res Int. 2016;2016:7351964.

142. Dijkman HB, Weening JJ, Smeets B, Verrijp KC, van Kuppevelt TH, Assmann KK, et al. Proliferating cells in HIV and pamidronate-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis are parietal epithelial cells. Kidney Int. 2006;70(2):338-44.

143. Laurin LP, Gasim AM, Derebail VK, McGregor JG, Kidd JM, Hogan SL, et al. Renal Survival in Patients with Collapsing Compared with Not Otherwise Specified FSGS. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(10):1752-9.

144. Gougeon F, Singh HK, Nickeleit V. Renal comorbidities in collapsing variant focal segmental glomerulosclerosis: more than a coincidence? Nephrol Dial Transplant. 2022;37(2):311-7.

145. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. Kidney Int. 2004;65(5):1690-702.

146. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int. 1993;44(3):638-42.

147. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? J Am Soc Nephrol. 2006;17(11):2974-84.

148. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. Am J Kidney Dis. 1994;23(6):773-83.

149. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. J Am Soc Nephrol. 2012;23(11):1769-76.

150. Laurin LP, Gasim AM, Poulton CJ, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, et al. Treatment with Glucocorticoids or Calcineurin Inhibitors in Primary FSGS. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(3):386-94.

151. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4):753-79.

152. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. Nat Med. 2008;14(9):931-8.

153. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. Sci Transl Med. 2011;3(85):85ra46.

154. De Vriese AS, Wetzels JF, Glassock RJ, Sethi S, Fervenza FC. Therapeutic trials in adult FSGS: lessons learned and the road forward. Nat Rev Nephrol. 2021;17(9):619-30.

155. Hollenberg NK. Impact of angiotensin II on the kidney: does an angiotensin II receptor blocker make sense? Am J Kidney Dis. 2000;36(3 Suppl 1):S18-23.

156. Mizuiri S, Kawamura T, Miyagi M, Arai K, Sakai K, Aikawa A, et al. Post-transplant early recurrent proteinuria in patients with focal glomerulosclerosis--angiotensin II immunostaining and treatment outcome. Clin Transplant. 2005;19 Suppl 14:12-9.

157. Linas S. Calcium channel blockers versus angiotensin-converting enzyme inhibitors: renal effects. Am J Kidney Dis. 1990;16(4 Suppl 1):15-9.

158. Haller H. Calcium antagonists and cellular mechanisms of glomerulosclerosis and atherosclerosis. Am J Kidney Dis. 1993;21(6 Suppl 3):26-31.

159. Abe M, Okada K, Maruyama T, Maruyama N, Matsumoto K. Comparison of the antiproteinuric effects of the calcium channel blockers benidipine and amlodipine administered in combination with angiotensin receptor blockers to hypertensive patients with stage 3-5 chronic kidney disease. Hypertens Res. 2009;32(4):270-5.

160. Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, Mann N, Murray SL, Williams PA, et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. Kidney Int. 2019;95(4):914-28.

161. Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(2):239-54.

162. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24.

163. Hogg R, Middleton J, Vehaskari VM. Focal segmental glomerulosclerosis--epidemiology aspects in children and adults. Pediatr Nephrol. 2007;22(2):183-6.

164. Miao J, Pinto EVF, Hogan MC, Erickson SB, El Ters M, Bentall AJ, et al. Identification of Genetic Causes of Focal Segmental Glomerulosclerosis Increases With Proper Patient Selection. Mayo Clin Proc. 2021;96(9):2342-53.

165. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, Sethi S, Vaughan L, Zand L, et al. The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. Mayo Clin Proc. 2017;92(12):1772-81.

166. Parikh SV. Retarding Progression of Kidney Disease. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th ed2019. p. 924-34.

167. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. Kidney Int. 2001;59(4):1498-509.

168. Remuzzi A, Mazerska M, Gephardt GN, Novick AC, Brenner BM, Remuzzi G. Three-dimensional analysis of glomerular morphology in patients with subtotal nephrectomy. Kidney Int. 1995;48(1):155-62.

169. Remuzzi A, Pergolizzi R, Mauer MS, Bertani T. Three-dimensional morphometric analysis of segmental glomerulosclerosis in the rat. Kidney Int. 1990;38(5):851-6.

170. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. Nat Rev Nephrol. 2016;12(8):453-71.

171. Praga M, Hernandez E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martinez MA, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(9):1790-8.

172. Mallamaci F, Ruggenenti P, Perna A, Leonardis D, Tripepi R, Tripepi G, et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. J Am Soc Nephrol. 2011;22(6):1122-8.

173. Watanabe Y, Fujinaga S, Sakuraya K, Ikeda H, Nozu K. Clinical, pathological, and genetic characteristics of cases with asymptomatic proteinuria not manifesting nephrotic syndrome at onset: a single-center retrospective study. Clin Exp Nephrol. 2022;26(5):453-9.

174. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, Bunyan DJ, Seaby EG, Graham N, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(6):961-70.

175. Buscher AK, Konrad M, Nagel M, Witzke O, Kribben A, Hoyer PF, et al. Mutations in podocyte genes are a rare cause of primary FSGS associated with ESRD in adult patients. Clin Nephrol. 2012;78(1):47-53.

176. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. Science. 1990;248(4960):1224-7.

177. Mariyama M, Zheng K, Yang-Feng TL, Reeders ST. Colocalization of the genes for the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) chains of type IV collagen to chromosome 2 bands q35-q37. Genomics. 1992;13(3):809-13.

178. Freiberger V, Amann K, Heemann U, Frank H. Effect of a triple blockade of the renin-angiotensin-system in recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. Transpl Int. 2009;22(11):1110-3.

179. Anders HJ, Peired AJ, Romagnani P. SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(9):1609-15.

180. Praga M, Borstein B, Andres A, Arenas J, Oliet A, Montoyo C, et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. Am J Kidney Dis. 1991;17(3):330-8.

181. Hodson EM, Sinha A, Cooper TE. Interventions for focal segmental glomerulosclerosis in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2022;2(2):CD003233.

182. Kopp JB, Winkler CA, Zhao X, Radeva MK, Gassman JJ, D'Agati VD, et al. Clinical Features and Histology of Apolipoprotein L1-Associated Nephropathy in the FSGS Clinical Trial. J Am Soc Nephrol. 2015;26(6):1443-8.

183. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. Nat Rev Nephrol. 2015;11(2):76-87.

184. Pacic A, Senjug P, Bacalja J, Tisljar M, Horvatic I, Bulimbasic S, et al. IgM as a novel predictor of disease progression in secondary focal segmental glomerulosclerosis. Croat Med J. 2017;58(4):281-91.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Ek-3. Hasta Takip Formu

ÖZGEÇMİŞ