



# Fokal Segmental Glomerüloskleroz: Tek Merkez Deneyimi

## Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Single Center Experience

Yavuz Ayar, Alparslan Ersoy, Abdülmecit Yıldız, Ayşegül Oruç, Fatma Ezgi Can\*, Gökhan Ocakoğlu\*, Mustafa Güllülü, Dilay Demirayak\*\*, İsmail Bayrakçı\*\*, Hakan Düger\*\*, Tuğba Ocak\*\*, Bayram Korkut\*\*, Ahmet Bilgehan Şahin\*\*, Mustafa Akan\*\*, Eda Eylemer\*\*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

\*\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

### Öz

**Giriş:** Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) dünya genelinde en sık görülen glomerülofritler (GN) arasında yer almaktadır. Hastalık tedaviye rağmen son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilmektedir. Çalışmamızda FSGS ile primer ve sekonder GN'leri klinik ve histopatolojik verilerine göre retrospektif olarak değerlendirdik.

**Yöntemler:** Çalışmamızda 1 Ocak 2009-31 Aralık 2014 tarihleri arasında renal biyopsi ile tanı koyulan FSGS ve diğer GN hastaları klinik, laboratuvar özellikleri, tedaviye yanıtları ve mortalite ile ilgili risk faktörleri bakımından retrospektif olarak incelendi. Ortalama takip süresi 22 (8-76) aydı.

**Bulgular:** FSGS ve diğer primer GN'liler erkeklerde daha fazla görülmekteydi (sırasıyla %55,9 ve %65,3;  $p=0,033$ ). Nefrotik sendrom, FSGS (%41,2) ve primer GN'lerde (%57,7) daha fazla görülmekteydi. FSGS hastalarında tam remisyon %54,4'tü ve hastaların %63,2'si tedavi almaya devam etmekteydi. Biyopsi bulgularında FSGS hastalarında interstisyel enflamasyon %100, fibrozis %98,5 olarak izlenmekteydi ( $p$  değerleri sırasıyla 0,010 ve  $<0,001$ ). Tedavi sonrası serum albümin değerinde artış, proteinüri, total kolesterol, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol değerlerinde azalma olduğu izlendi ( $p<0,001$  bütün değerler için). Mortalite analizinde, kreatin düzeyinin 1,48, GN tipinin (sekonder GN) 8,14 kat mortaliteyi arttırdığı tespit edildi ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Glomerüler hastalıklarda renal biyopsi tanısal olarak altın standarttır. Tanı anında böbrek fonksiyonlarından, izlem ve uygun immünsüpresif tedavilerden diğer GN'lerde olduğu gibi FSGS'de mortalite ve klinik seyir açısından etkilenmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Fokal segmental glomerülosklerozis, glomerülofrit, proteinüri, renal biyopsi

### Abstract

**Aim:** Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is one of the most common glomerulonephritis (GNP) worldwide. Despite treatment, it may progress to end-stage renal disease. In the present study, we compared clinical and histopathological data on FSGS with primary and secondary GNP retrospectively.

**Methods:** We retrospectively analyzed data on clinical and laboratory findings, treatment response, and risk factors associated with mortality in patients, who had been diagnosed with FSGS and other GNP via renal biopsy between January 2009 and December 2014. The average follow-up time was 22 (8-76) months.

**Results:** FSGS and primary GNP were more frequently seen in males than in females (55.9% vs. 65.3%,  $p=0.033$ ). Nephrotic syndrome was more common in patients with FSGS (41.2%) and primary GNP (57.7%), while chronic renal disease was more frequent in patients with secondary GNP (35%). In FSGS, the complete remission rate was 54.4%. 63.2% of patients had continued to receive treatment. According to the biopsy findings, interstitial inflammation and fibrosis were observed in 100% and 98.5% of patients with FSGS, respectively ( $p=0.010$  and  $p<0.001$ , respectively). Serum albumin level was found to be increased and proteinuria, total cholesterol, triglyceride, and LDL levels to be decreased after treatment ( $p<0.001$ ). Serum creatinine levels and type of GNP (secondary GNP) were detected to be 1.48 and 8.14 fold increased in mortality analysis, respectively.

**Conclusion:** Renal biopsy is the gold standard for the diagnosis of glomerular diseases. Renal function at the time of diagnosis, follow-up and appropriate immunosuppressive therapy have effects on mortality and clinical progress in FSGS as is the case in all GNPs.

**Keywords:** Focal segmental glomerulosclerosis, glomerulonephritis, proteinuria, renal biopsy

## Giriş

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), primer glomerülopatiler arasında yer alan ve kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olanlarda FSGS %2,3 olarak tespit edilmiştir. Bu oran membranöz glomerülopatiler (GN) hastalarında ve immünoglobülin A (IgA) nefropatilerde sırasıyla %0,4 ve %0,3 olarak bulunmuştur (1,2). FSGS primer hastalık olarak saptanabileceği gibi ilaçlar (bifosfonat, interferon vb.), madde kullanımı (erooin, esrar vb.), obezite, orak hücreli anemi, renal displazi, HIV, parvovirüs B19, genetik faktörler (NPH1, NPH2, R229Q, CD2AP,  $\alpha$  aktinin-4, transiyent reseptör potansiyel katyon kanal mutasyonu vb.) gibi sekonder nedenlere bağlı da gelişebilir (3). FSGS klasik (başka türlü sınıflandırılmayan), selüler, tip varyant, kollapsing varyant ve perihiler olmak üzere histopatolojik olarak beş alt gruba ayrılır (4). Hastaların %70'i günlük üç gramın üzerinde proteinüri ile başvurmuştur. Yine hastaların %30-45'inde hipertansiyon, hematüri vb. bulgular izlenebilir (2,3). Nefrotik düzeyde proteinüri olanlarda ( $\geq 3,5$  g/gün) SDBY'ye gidış daha agresiftir (yaklaşık 5-10 yıl içinde). Masif proteinüri olanlarda (>10-14 g/gün) bu seyir daha hızlı ilerler (ortalama 2-3 yıl). Hastalığın primer tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inh.) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) yer almaktadır. Tedaviye yanıt alınamayan olgularda immünsüpresif tedavi uygulanmaktadır (steroid, kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat mofetil vb.). Remisyona giren hastalarda genel sağkalım %90 iken, remisyona girmeyenlerde bu oran %35'in altındadır (5).

Çalışmamızda renal biyopsi ile FSGS tanısı konulan hastaları, primer ve sekonder GN hastaları ile karşılaştırdık. Klinik ve laboratuvar veriler, tedaviye yanıt ve mortalite açısından üç grup retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onamı alınmadı.

## Yöntemler

Nefroloji kliniğinde 1 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2014 tarihleri arasında renal biyopsi yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Biyopsi tanısında en az yedi glomerül görülmesi ve vasküler tutulum olması dikkate alındı. Hipertansif ve diyabetik böbrek biyopsi bulguları olanlar çalışma dışı bırakıldı. Böbrek biyopsisi ile FSGS, primer ve sekonder GN tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar FSGS, primer GN (membranöz GN, IgA nefropatisi, minimal değişiklik hastalığı ve membranoproliferatif GN) ve sekonder GN (AA ve AL amiloidoz, hızlı ilerleyen GN, lupus nefriti, akut ve kronik tübulointerstisyel nefrit) olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, serum Ig, kompleman, tedavi öncesi ve sonrası kreatinin, serum albümin, tahmini glomerüler filtrasyon

hızı (eGFR), proteinüri sonuçları değerlendirildi. Bunun yanında FSGS, primer ve sekonder GN'lerin tedavi yanıtları, uygulanan tedaviler incelendi. Günlük idrar protein atılımı (İPA) <300 mg/gün olanlar komplet remisyon olarak kabul edildi. İPA >300 mg/gün ile <3,5 g/gün olan ya da başlangıç değerine göre %50 azalan hastalar parsiyel remisyonda olarak kabul edildi (6). Tedaviye ilk yanıt en erken tedavi başlangıcından üç ay sonra değerlendirildi. Diyabetik, hipertansif glomerüler bulguları olanlar çalışmaya alınmadı. GFR, böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu [ $GFR=186 \times \text{plazma kreatinin}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 1,212$  (eğer siyahi ırk ise)  $\times 0,742$  (eğer kadın ise)] formülü ile hesaplandı. Hastaların izlem süreci boyunca tedavilere verdikleri klinik ve laboratuvar yanıt çalışmanın primer sonlanım noktası olarak belirlendi.

## İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için betimleyici istatistikler medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U, Wilcoxon testleri kullanılmıştır. Zamana bağlı sürekli kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Freeman Halton testi kullanılmıştır. Risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi uygulanmış ve olası değerler (odds ratio) belirtilmiştir. İstatistiksel analiz IBM SPSS 20 paket programı kullanılmıştır ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Renal biyopsi yapılan 384 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi (68 FSGS, %17,7; 196 primer GN, %51,04; 120 sekonder GN, %31,25). FSGS dışında primer GN'ler arasında membranöz GN %54,6, IgA nefropatisi %27,5, minimal değişiklik hastalığı %10,7 ve membranoproliferatif GN %7,1 oranında izlenmekteydi. Sekonder GN olarak AA amiloidoz %55,8, AL amiloidoz %5,8, hızlı ilerleyen GN %15,8, lupus nefriti %15,8, akut ve kronik tübulointerstisyel nefrit %5,8 olarak saptandı. FSGS hastalarının yaş ortalamaları 36,5 (20-76) yılı ve diğer iki gruba karşılaştırıldığında daha düşüktü ( $p < 0,001$ ). FSGS ve primer GN'lerde hastaların çoğu erkekti (sırasıyla %55,9, %65,3,  $p=0,033$ ). FSGS ve primer GN'lerde nefrotik sendrom daha fazla gözlenirken (sırasıyla %41,2, %57,7), sekonder GN'lerde başvuru anında kronik böbrek yetmezliği ve nefritik sendrom daha fazlaydı (her ikisi için %32,5,  $p < 0,001$ ). Serum IgA düzeyi primer GN'lerde daha yüksekti ( $p < 0,001$ ). FSGS hastalarının %27,9'u steroid, %41,2'si siklosporin A (CsA), %10,3'ü ACE inh veya ARB tedavisi almaktaydı. FSGS hastalarının %54,4'ünde, primer GN'lerin %49,5'inde tedaviye tam yanıt izlenirken,

sekonder GN'lerin %55,8'inde tedaviye rağmen SDBY gelişmişti. Mortalite oranı diğer iki grupta karşılaştırıldığında sekonder GN'lilerde %18,3 oranındaydı ve daha yüksekti. FSGS hastalarının %11,7'sine renal transplantasyon uygulandığı ve bu hastaların %25'inde graft kaybı olduğu görüldü. FSGS'lilerin %13,2'si, primer GN'lilerin %6,6'sı, sekonder GN'lilerin %10'u hemodiyaliz tedavisi ile takip edilmekteydi. Klinik ve demografik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Renal biyopsi bulguları incelendiğinde FSGS hastalarında mezengiyal proliferasyon %66,2, interstisyel enflamasyon %100, interstisyel fibrozis %98,5, tübüler atrofi %92,6 görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 2). Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında serum albümin değerlerinde artış [3,6 (1,8-4,3) g/dL'den 4 (2,5-4,6) g/dL'ye], günlük idrar protein atılımında azalma [3,86 (0,1-9,6) g/gün'den 0,65 (0,01-5,2) g/dL'ye], total kolesterolde azalma [230 (123-380) mg/dL'den 203 (100-

**Tablo 1. Primer, sekonder glomerülonerit ve fokal segmental glomerülosklerozlu hastalarda klinik, tedavi ve laboratuvar bulgularının dağılımı**

	<b>FSGS (n=68; %17,7)</b>	<b>Primer GN (n=196; %51,04)</b>	<b>Sekonder GN (n=120; %31,25)</b>	<b>p</b>
Yaş (n)	36,5 (20-76)	45,5 (18-80)	47 (19-83)	0,001
Cinsiyet				
Kadın n (%)	30 (44,1)	68 (34,7)	59 (49,2)	0,033
Erkek n (%)	38 (55,9)	128 (65,3)	61 (50,8)	
Serum üre (mg/dL)	46 (18-181)	40,5 (9-180)	58 (13-214)	<0,001
Biyopsi endikasyonu n (%)				
Nefrotik sendrom	28 (41,2)	113 (57,7)	39 (32,5)	<0,001
Nefritik sendrom	25 (36,8)	65 (33,2)	39 (32,5)	
KBY	15 (22,1)	18 (9,2)	42 (35)	
Serum IgG (mg/dL)	1030,5 (148-1570)	863 (179-2320)	852,5 (138-3980)	0,048
Serum IgM (mg/dL)	109 (25-456)	111 (21-629)	110,5 (16,9-334)	0,250
Serum IgA (mg/dL)	186 (45-733)	229 (25,5-797)	154 (22,6-467)	<0,001
Serum C3c (mg/dL)	127 (17-168)	130 (17,8-233)	127 (16,5-260)	0,082
Serum C4 (mg/dL)	29,9 (11,8-46)	30,7 (8,19-72,9)	29,7 (5,8-59,8)	0,247
Tedavi n (%)				
Steroid	19 (27,9)	78 (39,8)	6 (5)	<0,001
Cyc	7 (10,3)	66 (33,7)	23 (19,2)	
CsA	28 (41,2)	22 (11,2)	1 (0,83)	
ADE veya ARB	7 (10,3)	15 (7,6)	61 (50,8)	
Aza	6 (8,8)	13 (6,6)	5 (4,2)	
MMF	1 (1,5)	2 (1)	1 (0,8)	
Diyaliz	0	0	23 (19,2)	
Tedavi cevabı n (%)				
Parsiyel	12 (17,6)	51 (26)	35 (29,2)	<0,001
Tam	37 (54,4)	97 (49,5)	18 (15)	
Yanıt yok	19 (28)	48 (24,5)	67 (55,8)	
Klinik cevap n (%)				
CTT	43 (63,2)	145 (74)	47 (39,2)	<0,001
Hemodiyaliz	9 (13,2)	13 (6,6)	12 (10)	
CTZT	3 (4,4)	8 (4,1)	1 (0,8)	
Takipsiz	3 (4,4)	20 (10,2)	29 (24,2)	
Ölüm	1 (1,5)	5 (2,6)	22 (18,3)	
RT	6 (8,8)	4 (2)	9 (7,5)	
PD	1 (1,5)	1 (0,5)	0	
RTHD	2 (2,9)	0	0	

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, GN: Glomerülonerit, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, Cyc: Siklofosamid, CsA: Siklosporin, Aza: Azotiopürin, MMF: Mikofenolat mofetil, CTT: Canlı tedavi ile takipli, CTZT: Canlı tedavisiz takipli, RT: Renal transplantasyon, PD: Periton diyalizi, RTHD: Renal transplantasyon, graft kaybı, hemodiyaliz

325) mg/dL'ye], LDL kolesterolde azalma [153 (67-255) mg/dL'den 146 (56-328) mg/dL'ye], trigliseritte azalma [160,5 (77-405) mg/dL'den 146 (63-364) mg/dL'ye] saptandı (p<0,001) (Tablo 3).

FSGS, primer ve sekonder GN hastalarında tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerindeki değişim karşılaştırıldığında serum albümin, günlük İPA ve eGFR'de gruplar arasında anlamlı fark saptandı (serum albümin ve günlük İPA için p<0,001, eGFR için p=0,025) (Tablo 4). FSGS, diğer iki grupta istatistiksel olarak farklılık gösteren bu bulgular açısından karşılaştırıldı. FSGS, primer GN ile karşılaştırıldığında, serum albümin değerinde primer GN'lilerde daha fazla artış olduğu gözlemlendi (p<0,001). FSGS, sekonder GN'lilerle karşılaştırıldığında günlük İPA FSGS hastalarında daha fazla düştüğü belirlendi (p=0,038).

**Tablo 2. Böbrek biyopsi bulguları**

	FSGS (n=68; %17,7)	Primer GN (n=196; %51,04)	Sekonder GN (n=120; %31,25)	p
Toplam glomerül sayısı (n)	13 (7-41)	12 (7-44)	14 (7-43)	0,115
Global sklerozis (n)	2 (0-12)	1 (0-10)	0 (0-28)	<0,001
Segmental sklerozis (n)	1 (0-6)	0 (0-4)	0 (0-11)	<0,001
Kresent varlığı (n) (min-maks)	0	0 (0-7)	0 (0-11)	<0,001
Mezengial proliferasyon; Var n (%) Yok n (%)	45 (66,2) 23 (33,8)	72 (36,7) 124 (63,3)	20 (16,7) 100 (83,3)	<0,001
Bazal membran kalınlaşması; Var n (%) Yok n (%)	9 (13,2) 59 (86,8)	134 (68,4) 62 (31,6)	27 (22,5) 93 (77,5)	<0,001
İnterstitial enflamasyon Var; n (%) Yok; n (%)	68 (100) 0 (0)	187 (95,4) 9 (4,6)	120 (100) 0 (0)	0,010
İnterstitial fibrozis Var; n (%) Yok; n (%)	67 (98,5) 1 (1,5)	127 (64,8) 69 (35,2)	38 (31,7) 82 (68,3)	<0,001
Vasküler tutulum; Var n (%) Yok n (%)	51 (75) 17 (25)	77 (39,3) 119 (60,7)	93 (77,5) 27 (22,5)	<0,001
Tübüler atrofi; Var n (%) Yok n (%)	63 (92,6) 5 (7,4)	133 (67,9) 63 (32,1)	40 (33,3) 80 (66,7)	<0,001
IgG (n)	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-3)	<0,001
IgM (n)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,010
IgA (n)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	<0,001
C3c (n)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	<0,001
C1q (n)	0	0 (0-3)	0 (0-3)	<0,001
Fibrin (n)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,241

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, GN: Glomerülonefrit, IgG: İmmüoglobülin G, IgM: İmmüoglobülin M, IgA: İmmüoglobülin A

Sekonder GN'lilerde eGFR'de daha fazla azalma görüldü (p=0,001) (Tablo 5).

FSGS hastalarının sadece %1,47'si kaybedildiği ve bu oranın sekonder GN'lilerde daha yüksek olduğu görüldü (%18,33). Mortalite açısından lojistik regresyon analizi yapıldığında kreatinin 1,48 kat (%95 CI, OR: 1,19-1,68; p<0,001) ve GN türü (sekonder) 8,14 kat (%95 CI, OR: 1,36-62,24; p=0,042) anlamlı bulundu (Tablo 6, 7).

## Tartışma

Çalışmamızda altı yıllık süreçte renal biyopsi ile tanı konulan FSGS olgularını diğer primer ve sekonder GN hastalarıyla karşılaştırdık. FSGS en sık görülen primer GN'ler arasında yer almaktadır. Hastalığın gelişiminde genetik, ilaçlar ve çevresel faktörler etkin olabilir. Hastalık ağır proteinüri ile seyretmekte ve tedaviye rağmen SDBY'ye ilerleyebilmektedir. Spontan remisyon hastaların <%5'inde gözlenmektedir. Hastalığın dağılımı dünya genelinde değişkenlik göstermektedir (7). Suudi Arabistan'da renal biyopsi yapılan 120 GN hastasının

**Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
<b>FSGS (n=68; %17,7)</b>			
Serum kreatinin (mg/dL)	1,3 (0,6-5,5)	1,2 (0,5-9,6)	0,220
Serum albümin (g/dL)	3,6 (1,8-4,3)	4 (2,5-4,6)	<0,001
İPA (g/gün)	3,86 (0,1-9,6)	0,65 (0,01-5,2)	<0,001
eGFR (mL/dakika)	68 (10-147)	63,4 (5,7-155,3)	0,835
Total kolesterol (mg/dL)	230 (123-380)	203 (100-325)	<0,001
LDL kolesterol (mg/dL)	153 (67-255)	146 (56-328)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	160,5 (77-405)	146 (63-364)	0,545
HDL kolesterol (mg/dL)	42 (18-74)	40 (19-62)	
<b>Primer GN (n=196; %51,04)</b>			
Serum kreatinin (mg/dL)	1,16 (0,3-4,4)	1,1(0,6-10)	0,006
Serum albümin (g/dL)	3,2 (0,8-4,2)	3,9 (1,5-4,8)	<0,001
İPA (g/dakika)	4,28 (0,6-28)	1,21 (0-16)	<0,001
eGFR (mL/dakika)	81,5 (15-224,5)	87,5 (10-229)	0,407
Total kolesterol (mg/dL)	278 (104-612)	231 (68-886)	<0,001
LDL kolesterol (mg/dL)	171 (35-519)	143,5 (38-354)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	202 (65-614)	159,4 (36-418)	0,004
HDL kolesterol (mg/dL)	43,2 (5-135)	45 (12-103)	
<b>Sekonder GN (n=120; %31,25)</b>			
Serum kreatinin (mg/dL)	1,2 (0,5-11)	1,6 (0,5-10)	0,001
Serum albümin (g/dL)	2,8 (0,8-5)	3,1 (0,9-5)	<0,001
İPA (g/gün)	3,8 (0,03-28)	1,9 (0-21,8)	<0,001
eGFR (mL/dakika)	57 (4,1-212)	39,8 (1,3-169,3)	0,001
Total kolesterol (mg/dL)	253 (135-606)	200,5 (106-508)	<0,001
LDL kolesterol (mg/dL)	176,5 (64-360)	143 (55-338)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	252,5 (59-690)	213 (47-478)	0,001
HDL kolesterol (mg/dL)	45 (16-104)	45 (11-113)	

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, GN: Glomerülonefrit, İPA: İdrarda protein atılımı, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %46,7'sinin FSGS olduğundan bahsedilmiştir. Hindistan'da GN hastalarının %20'sinin FSGS tanısı aldığı, bu oranın Avustralya'da %21,27 olduğu ifade edilmiştir. Fransa'da FSGS insidansı milyonda 20'nin üstünde gözlenmişti. Birçok çalışmada FSGS'nin erkeklerde daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (8-11). Bizim çalışmamızda FSGS oranı %17,7 idi ve diğer çalışmalarla benzer olarak hastalarımızın çoğunluğu erkekti.

Fransa'da yapılan 7 yıllık süreçte 536 GN hastasının değerlendirildiği bir çalışmada proteinüri ortalama 3,7 g/gün, eGFR ortalama 56 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir (12). Chou ve ark.'nın (13) renal biyopsi yapılan 987 hastayı incelediği bir çalışmada; primer GN tanısı alan 580 hastanın %22,7'sinin FSGS hastası olduğu, 407 hastanın sekonder GN tanısı aldığından bahsedilmiştir (hızlı ilerleyen GN, tübülointerstisyel nefrit vb.). FSGS hastalarının ortalama yaşlarının 44,3±15,1 yıl, eGFR'lerinin 56,8±33,7 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>, yıllık eGFR düşüşünün 4,6 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olduğu ve kan üre azotu ve kreatinin düzeylerinin diğer GN'lilerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu görülmüştür.

Kolombiya'da 1998-2009 yılları arasında renal biyopsi yapılan 1,412 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 291 hastaya (ortalama yaş 26) FSGS tanısı konulmuştur (%20,6). En fazla görülen FSGS alt tipinin başka yerde sınıflanamayan (klasik) tip olduğu (224 kişi, %77) ve

cinsiyet olarak erkeklerin yoğun görüldüğü bu analizde, proteinüri 3,9±2,4 g/gün (perihiler tip) ile 9,7±6,4 g/gün (collapsing variant tip) arasında değişmekteydi ve nefrotik sendrom %50'nin üzerindeydi (14).

Sethi ve ark. (15) yaklaşık 4 yıl boyunca izledikleri 41 FSGS hastasını nefrotik ve nefrotik olmayan olarak sınıflandırmışlardır. Bu çalışmada hastaların %73,2'si erkekti ve nefrotik grupta idrar proteini 18,8±21,8 g/gün, serum albümin düzeyi 2,5±0,6 g/dL idi. Hastaların %53,66'sı klasik tip FSGS idi. Asya'da yapılan başka bir çalışmada 111 FSGS hastası değerlendirilmiştir (%63,1 klasik tip). Hastaların çoğunluğu kadındı (%60,4), yaş ortalaması 47,2±16,2 yıldır ve ortalama kreatinin 1,28±1,00 mg/dL idi. İdrar proteini 2,90 (1,57-6,32) g/gün, serum albümin 3,3±1,0 g/dL, eGFR 81,7±33,0 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> idi (16).

Çalışmamızda FSGS hastalarının çoğu erkekti ve nefrotik sendrom bulguları daha fazla gözlenmekteydi. Analizimizde tedavi öncesi ve sonrası serum albümin düzeyinde diğer primer GN'lere göre daha fazla artış mevcuttu. Tedavi sonrası FSGS grubunda İPA'da, sekonder GN'lilerde eGFR'de azalma daha belirgindi (Tablo 1, 3, 4, 5).

Yapılan çalışmalarda FSGS hastalarında, renal biyopsi bulgusu olarak global skleroz %9,4 (perihiler tip), segmental skleroz %50, interstisyel fibrozis %21,4 (perihiler tip), arteriyel hiyalinizasyon %78,6 (perihiler tip) oranında görülebilmektedir. Nefrotik düzeyde proteinüri

**Tablo 4. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası yüzde değişimler**

	FSGS (n=68; %17,7)	Primer GN (n=196; %51,04)	Sekonder GN (n=120; %31,25)	p
Serum kreatinin (mg/dL)	0 [(-0,63)-2,86]	0 [(-0,88)-6,3]	0,1 [(-0,9)-13,1]	0,072
Serum albümin (g/dL)	0,09 [(-0,27)-0,89]	0,6 [(-0,5)-2,8]	0,06 [(-0,8)-2,3]	<0,001
İPA (g/gün)	-0,6 [(-0,97)-2,8]	-0,7 [(-1)-3,9]	-0,4 [(-1)-4,4]	<0,001
eGFR (mL/dakika)	0 [(-0,8)-1,1]	0 [(-0,9)-2,3]	-0,1 [(-0,9)-14,4]	0,025
Total kolesterol (mg/dL)	-0,13 [(-0,7)-1,4]	-0,14 [(-0,9)-8,2]	-0,2 [(-0,6)-0,9]	0,158
LDL kolesterol (mg/dL)	-0,17 [(-0,7)-2,3]	-0,16 [(-0,8)-4,5]	-0,2 [(-0,5)-0,8]	0,880
Trigliserit (mg/dL)	-0,6 [(-0,6)-0,4]	-0,2 [(-0,9)-2]	-0,2 [(-0,8)-1,5]	0,465
HDL kolesterol (mg/dL)	0,08 [(-0,7)-1,3]	0,1 [(-0,9)-5]	0,1 [(-0,9)-2,1]	0,311

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, GN: Glomerülo nefrit, İPA: İdrarda protein atılımı, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

**Tablo 5. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası yüzde değişimler**

	FSGS (n=68; %17,7)	Primer GN (n=196; %51,04)	p
Serum albümin (g/dL)	0,11 [(-0,28)-1,28]	0,2 [(-0,7)-3,2]	<0,001
İPA (g/gün)	-0,8 [(-1,2)-2,7]	-0,74 [(-1)-4,8]	0,114
eGFR (mL/dakika)	0 [(-0,8)-1,2]	0 [(-0,9)-2,7]	0,426
	FSGS (n=68; %17,7)	Sekonder GN (n=120; %31,25)	p
Serum albümin (g/dL)	0,14 [(-0,26)-0,88]	0,06 [(-0,8)-2,7]	0,525
İPA (g/gün)	-0,7 [(-0,97)-2,7]	-0,4 [(-1)-4,9]	0,038
eGFR (mL/dakika)	0 [(-0,8)-0,9]	-0,1 [(-1,3)-12,6]	0,001

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, GN: Glomerülo nefrit, İPA: İdrarda protein atılımı, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

olan hastalarda biyopsi bulgusu olarak tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis %100 oranında tespit edilebilmektedir (14,15). Çalışmalarla uyumlu olarak, araştırmamızda FSGS hastalarında biyopsi bulgusu olarak tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve enflamasyon ile vasküler tutulum diğer GN'lere göre daha yüksekti (Tablo 2).

FSGS tedavisinde, nefrotik düzeyde proteinüri olmayan hastalarda konservatif tedavi olarak ACE inh. veya ARB kullanımı ilk sırada yer almaktadır. Konservatif tedaviye rağmen kalıcı proteinürisi olanlarda, nefrotik sendrom bulguları saptananlarda ( $\geq 3,5$  g/gün proteinüri, hiperlipidemi, serum albümin düşüklüğü vb.), bu tedavinin yanında steroid tedavisi tek başına veya immünsüpresif ajanlarla kombine (CsA, mikofenolat mofetil, azotiopürin, takrolimus, siklofosfamid vb.) kullanılmaktadır (3,5,7).

**Tablo 6. Gruplar arası mortalite analizi\***

	Step 1	p	Step 2	p
Global sklerozis	0,69	0,407		
Segmental sklerozis	0,5	0,479		
Kresent varlığı	10,5	0,001		
Kreatinin (yüzde değişim)	41,35	<0,001	1,48	<0,001
eGFR (yüzde değişim)	5,72	0,017		
İPA (yüzde değişim)	10,66	0,001		
Biyopsi endikasyonu (nefrotik sendrom)	5,08	0,079		
Biyopsi endikasyonu (nefritik sendrom)	1	0,317		
Biyopsi endikasyonu (KBY)	5,03	0,025		
Biyopsi endikasyonu (KBY)	31,5	<0,001	1,16	0,895
Biyopsi endikasyonu (KBY)	16,53	<0,001	8,14	0,042
Glomerülo nefrit tipi (primer)	31,48	<0,001		
Glomerülo nefrit tipi (sekonder)				
Glomerülo nefrit tipi (FSGS)				

\*Lojistik regresyon analizi, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, İPA: İdrarda protein atılımı, FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis

**Tablo 7. Mortalite oranları**

FSGS (n=68; %17,7)	Primer GN (n=196; %51,04)	Sekonder GN (n=120; %31,25)
Erkek 1 (1,47)	Kadın	Kadın
	MGN 1 (0,83)	SLE nefriti 1 (5,26)
	MDH 1 (4,76)	HİGN 1 (5,26)
	Erkek	AA amiloidoz 4 (5,97)
	MGN 2 (1,66)	AL amiloidoz 2 (28,57)
	IGAN 1 (1,81)	Erkek
	Toplam	SLE nefriti 1 (5,26)
	5 (2,55)	HİGN 1 (5,26)
		AA amiloidoz 12 (17,91)
		Toplam
		22 (18,33)

GN: Glomerülo nefrit, MGN: Membranöz glomerülo nefrit, FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, MDH: Minimal değişiklik hastalığı, SLE: Sistemik lupus eritematozus, HİGN: Hızlı ilerleyen glomerülo nefrit, IGAN: IgA nefropati

Yapılan bir çalışmada %93'ü ACE inh. veya ARB, %37'si steroid kullanan FSGS hastalarının 7 yıllık süreçte renal sağkalımı %69 olduğu belirtilmiştir (12). Çin'de yapılan başka bir çalışmada FSGS hastalarının %19,7'si steroid, %30'u sitotoksik tedavi ile beraber steroid tedavisi aldığı ve FSGS hastalarının %25,8'inde ortalama beş-dokuz yıllık takip süreci sonunda SDBY geliştiği ifade edilmiştir (13). Arias ve ark.'nın (14) yaptığı bir çalışmada, FSGS hastası 15 yaş üstü erişkinlerde immünsüpresif tedavi alan (CsA, mikofenolat mofetil, azotiopürin, siklofosfamid vb.) hastaların %19,6'sının SDBY'ye ilerlediği, tedaviye yanıtın klasik tipte daha anlamlı olduğu ve komplet remisyonun %14,2, parsiyel remisyonun %13,8 oranında olduğu gözlenmiştir. (15). FSGS'li olan hastaların %94,6'sının steroid (%22,5'i steroide yanıtı), %22,5'inin CsA tedavisi aldığı başka bir analizde, %8,1'inde SDBY'ye gidiş, %26,13'ünde tam, %27'sinde parsiyel remisyon görülmüştür (16). Çalışmamızda CsA, ACE inh. veya ARB, steroid kullanımının başlıca tedavi modalitesiydi. Tam remisyon %54,4 ile diğer GN'lilerle kıyaslandığında daha fazlaydı. FSGS'li hastalarımızın %26,5'i SDBY'ye ilerlemişti (hemodiyaliz, periton diyalizi, böbrek nakli). Bu oran yine diğer GN'lilerle karşılaştırıldığında daha yüksekti. Böbrek sağkalım oranının yüksek çıkmasında tedavi uyumu, takipsiz kalma gibi özellikler etkili olabilir (Tablo 1).

Mortalite oranı FSGS'lilerde bazı çalışmalarda %14,4 olarak izlenmektedir, bu oran diğer GN türleri ile kıyaslandığında daha yüksektir. Renal sağkalımı GN türü olarak FSGS'nin 1,81 kat, serum kreatinin düzeyinin 1,49 kat, serum albümin düşüklüğünün 1,74 kat arttırdığı saptanmıştır. FSGS tanısı anındaki serum kreatinin düzeyinin mortaliteyi 1,46 kat arttırdığını tespit eden araştırmalar vardır (13). Bizim analizimizde FSGS hastalarımızda ortalama 22 (8-76) aylık süreçte mortalite oranı %1,5 idi. Sekonder GN'lilerde bu oran daha yüksekti (%18,3). Üç grup arasında mortalite değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrası serum kreatinindeki değişim ve GN türünün (sekonder GN) mortaliteyi etkilediği izlenmiştir. Mortalite oranının FSGS hastalarında düşük gözlenmesinde takipsiz olan hastalarımızın varlığı etkili olmuştur (Tablo 6).

Çalışmamızın en önemli eksikliklerinden biri FSGS'nin tiplendirmesinin yapılamamasıydı. Hastaların izlem süreci boyunca tedavilere verdikleri klinik ve laboratuvar yanıt çalışmanın primer sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir.

## Sonuç

FSGS, primer GN'ler arasında yüksek İPA ile seyretmekte ve tedaviye rağmen SDBY'ye ilerleyebilmektedir. Hastalığın tanısında diğer GN'lerde olduğu gibi renal biyopsi altın standarttır. Tanı anında böbrek fonksiyonlarının durumu

(serum kreatinin düzeyi), GN tipi, immünsüpresif tedavi ve izlem, hastalığın progresyonu açısından önemlidir. Uygun tedavi ile İPA azalabilmekte ve böbrek yetmezliğinin ilerleyişi yavaşlatılabilmektedir.

### Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif olduğundan etik kurul onayı alınmadı. Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onamı alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafınca değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Yavuz Ayar, Alparslan Ersoy, Abdülmecit Yıldız, Ayşegül Oruç. Dizayn: Yavuz Ayar, Fatma Ezgi Can, Gökhan Ocakoğlu, Mustafa Güllülü, Dilay Demirayak. Veri Toplama veya İşleme: Yavuz Ayar, Dilay Demirayak, İsmail Bayrakçı, Hakan Düger, Tuğba Ocak, Bayram Korkut, Ahmet Bilgehan Şahin, Mustafa Akan, Eda Eylemer. Analiz veya Yorumlama: Yavuz Ayar, Fatma Ezgi Can, Gökhan Ocakoğlu. Literatür Arama: Yavuz Ayar, Alparslan Ersoy, Abdülmecit Yıldız, Ayşegül Oruç. Yazan: Yavuz Ayar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000;35:157-65.
- 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;44:815-25.
- Bose B, Cattran D, Toronto Glomerulonephritis R. Glomerular diseases: FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:626-32.
- D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-82.
- Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1769-76.
- Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.
- Hogg RJ, Friedman A, Greene T, et al. Renal function and proteinuria after successful immunosuppressive therapies in patients with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:211-8.
- Al Wakeel JS, Mitwalli AH, Tarif N, et al. Spectrum and outcome of primary glomerulonephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2004;15:440-6.
- Mundi I, D'Cruz S, Punia RP, et al. Clinico-pathological study of glomerular diseases in patients with significant proteinuria in North India. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:443-9.
- Briganti EM, Dowling J, Finlay M, et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1364-7.
- Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 2004;66:905-8.
- Moranne O, Watier L, Rossert J, et al. Primary glomerulonephritis: an update on renal survival and determinants of progression. *QJM* 2008;101:215-24.
- Chou YH, Lien YC, Hu FC, et al. Clinical outcomes and predictors for ESRD and mortality in primary GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1401-8.
- Arias LF, Jimenez CA, Arroyave MJ. Histologic variants of primary focal segmental glomerulosclerosis: presentation and outcome. *J Bras Nefrol* 2013;35:112-9.
- Sethi S, Zand L, Nasr SH, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J* 2014;7:531-7.
- Kwon YE, Han SH, Kie JH, et al. Clinical features and outcomes of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants in Korean adult patients. *BMC Nephrol* 2014;15:52.