T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER FSGS VE İKİNCİL FSGS HASTALARINDA KARACİĞER YAĞLANMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. N. HALE ERBATUR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2019

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER FSGS VE İKİNCİL FSGS HASTALARINDA KARACİĞER YAĞLANMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. N. HALE ERBATUR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2019

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

N.Hale Erbatur

İmza

ÖNSÖZ

İç hastalıkları eğitimime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı eski başkanımız Prof. Dr. İshak Çetin ÖZENER ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Rafi Haner DİRESKENELİ hocalarıma teşekkür ederim. Nefroloji Bilim Dalı üyeleri Prof. Dr. Zübeyde Serhan TUĞLULAR, Prof. Dr. Mehmet KOÇ, Doç. Dr. Ebru AŞICIOĞLU, Doç. Dr. Arzu VELİOĞLU hocalarıma ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tıp fakültesi ve İç hastalıkları eğitimim boyunca katkıları olan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr.Sait KARAKURT hocama ve Enfeksiyon Hastalıkları öğretim üyesi Prof.Dr.Zekaver ODABAŞI hocama teşekkür ederim

İç hastalıkları eğitimi ve tezimin hazırlanışında her aşamada desteğini esirgemeyen danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. İzzet Hakkı ARIKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca her konuda ve koşulda bana destek olan annem Nazlı ERBATUR, babam Zafer ERBATUR ve kardeşim Çağatay ERBATUR'a sonsuz teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım arkadaşlarım Dr.Fatmanur KORKMAZ, Dr.Gökçen UMURCA, Dr.Pınar EREL, Dr.Seçkin AKÇAY, Dr. Tuğba MEMİŞ, Dr.Ece TAHTASAKAL, Dr.Ahmet BAŞGÖZE, Dr.Akgün KARAKÖK, Dr.Damla BALCI'ya teşekkür ederim.

İç Hastalıkları eğitimim boyunda daima yol gösterici olan Dr.Derya KOCAKAYA doktor öğretim görevlisi Dr.Ozan KOCAKAYA ,Dr.Fatma ARIKAN, Doç.Dr.Aslı TUFAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma ve hiçbir görevden kaçmayarak şevkle çalışan intörn doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Şubat 2019, İstanbul

Dr. N.Hale Erbatur

İçindekiler

BEYAN 0

ÖNSÖZ ii

SİMGELER VE KISALTMALAR vi

ÖZET 1

ABSTRACT 3

1.GİRİŞ ve AMAÇ 5

2.GENEL BİLGİLER 7

2.1 Fokal Segmental Glomerüloskleroz Tanımı ve Patofizyolojisi 7

2.2 Fokal Segmental Glomerüloskleroz Sınıflandırma 8

2.2.1 Etiyolojik sınıflandırma 8

2.2.2 FSGS Patolojik sınıflandırma ve klinik önemi 10

2.3 Primer FSGS ve İkincil FSGS Ayrımı 13

2.4 Fokal Segmental Glomerüloskleroz 'da Tedavi 15

2.5 Non Alkolik Karaciğer Yağlanması Hastalığı 15

2.6 Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması Hastalığı ve Kronik Böbrek Hastalığı İlişkisi 16

2.7 Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması Hastalığı Tedavisi 19

3. GEREÇ VE YÖNTEM 21

4. BULGULAR 22

5. TARTIŞMA 31

6.SONUÇ 36

7.KAYNAKLAR 37

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 FSGS etiyolojik sınıflaması 10
Tablo 2 FSGS Columbia patolojik sınıflaması 12
Tablo 3 Patolojik varyantlara göre klinik sonuçlar 13
Tablo 4 Tüm hastaların laboratuvar değerleri 22
Tablo 5 Primer FSGS hastalarının laboratuvar değerleri 24
Tablo 6 İkincil FSGS hastalarının laboratuvar değerleri 26
Tablo 7 Primer ve İkincil FSGS'nin karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması 27
Tablo 8 Primer ve İkincil FSGS'de anlamlı farklılıklar..... 28
Tablo 9 Primer ve İkincil FSGS ayrımında batın USG ile hepatosteatoz testinin tanıdaki performans analizi 29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Primer ve İkincil FSGS Tanı Algoritması 14
Şekil 2.NAFLD ve KBH Patofizyolojik ilişkisi 19
Şekil 3 Tüm hastalarda görülen ek hastalıklar 23
Şekil 4 Primer FSGS'de görülen ek hastalıklar 25
Şekil 5 İkincil FSGS'de görülen ek hastalıklar 26
Şekil 6 ROC Eğrisi 30

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin dönüştürcü enzim

ALT: Alanin aminotransferaz

AMPK: Adenozin monofosfat aktive kinaz

APOL-1: Apolipoprotein L1

ARB: Anjiotensin reseptör blokeri

AST: Aspartat aminotransferaz

BMI: Vücut kitle indeksi

CD2AP: CD2 ilişkili protein

CLC-1: Kardiotrofin benzeri sitokin

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes mellitus

FGF 21: Fibroblast büyüme faktörü 21

FLI: Yağlı Karaciğer indeksi

FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz

FSGS NOS: Sınıflandırılamayan fokal segmental glomerüloskleroz

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

HR: Tehlike oranı

HT: Hipertansiyon

INF: İnterferon

JNK: c-Jun-amino-terminal kinaz

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KR: Komplet remisyon

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MMF: Mikofenolat mofetil

NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NASH: Non alkolik steatohepatit

NF-κB: Nükleer faktör –κB

NPHS1: Nefrin proteini kodlayan gen

NPHS2: Podosin proteini kodlayan gen

PAH: Periferik arter hastalığı

PAI-1: Plazminojen aktivitör inhibitör 1

PDSS2: Dekaprenil difosfat sentaz subunit 2

PR: Parsiyal remisyon

RAS: Renin anjiotensin sistemi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

TG: Trigliserit

USG: Ultrason

WT1: Wilms tümör protein

cm^2: santimetrekare

dl: desilitre

dk: dakika

g: gram

kg: kilogram

l: litre

m^2: metrekare

mEq/l: miliekivalan/litre

mg: miligram

ml: mililitre

µg: mikrogram

U:ünite

ÖZET

Giriş ve amaç: Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) çeşitli etiyolojiler sonrasında oluşan, podosit hasarı ve renal kitlede azalmadan kaynaklanan, glomerüllerin bir kısmında (fokal) ve etkilenen glomerülün bir bölümünde (segmental) skleroz ile karakterize histolojik bir lezyondur. FSGS genel olarak primer ve ikincil alt gruplarına ayrılır. Bu alt grupların bazı ortak klinik ve patolojik özellikleri olsa da tedavileri ve prognozları farklıdır ve bu nedenle ayrımları önemlidir. Bu ayrımda en önemli basamak olan elektron mikroskopunun ülkemizde rutin olarak uygulanmaması nedeni ile primer ve ikincil FSGS ayrımı güç olabilmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) ilişkisi de göz önüne alındığında NAFLD'in ikincil FSGS etiyolojisinde rol oynayabileceği hipotezi kurulmuştur. Bizim çalışmamızın amacı primer ve ikincil FSGS ayrımın zor olduğu durumlarda ve hemodinamik FSGS'nin bilinen nedenlerinin (obezite, uyku apnesi) gösterilemediği durumlarda tanıya yönlendirme amacı ile ikincil fokal segmental glomerüloskleroz ile non-alkolik karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi araştırmaktır

Yöntem: Çalışmaya Marmara Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 2004 ile 2018 yılları arasında nefroloji bölümünden takipli ve böbrek biyopsisi ile FSGS tanısı alan 73 hasta dahil edildi**.** 18 yaş altı, ailesel/genetik FSGS, Fabry hastalığı, Virüs ilişkili FSGS, ilaç ilişkili FSGS tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastane arşivinden ve elektronik veri sisteminden hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri retrospektif olarak toplandı. Nefrotik sendromun tüm komponentlerinin olduğu ve bilinen ikincil bir neden olmayan hastalar primer FSGS, hipoalbüminemi ve ödemi olmayan diğer hastalar ikincil FSGS kabul edildi. Primer ve ikincil FSGS tanılı hastalar demografik, klinik, laboratuvar ve ultrason (USG) ile tanımlanan karaciğer yağlanması açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 46'sı (%63) erkek, 27si (%37) kadındı. Hastaların 29'u (%39,7) primer FSGS, 44'ü (%60,3) ikincil FSGS olarak değerlendirildi. Primer FSGS tanılı 2 (%6,9) hastada hepatosteatoz saptandı, 27 hastada (%93,1) ise hepatosteatoz yoktu, ikincil FSGS tanılı 26 (%59,1) hastada hepatosteatoz saptandı, 18 hastada (%40,9) ise hepatosteatoz yoktu. İkincil FSGS tanılı hastalarda hepatosteatoz primer FSGS hastalarına göre daha sık olup anlamlı fark bulunmaktadır. (P<0,001)

Sonuç: Çalışmamız da ikincil FSGS tanılı hastalarda karaciğer yağlanmasının primer FSGS hastalarına göre daha sık görüldüğü bulunmuştur. Bu sonuç NAFLD KBH arasındaki ilişki de göze alındığında NAFLD ile ikincil FSGS arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Primer ve ikincil FSGS ayrımı hem elektron mikroskopuna ulaşım güçlüğü hem de bilinen bir biyomarker olmaması nedeni ile zorluğunu korumaktadır. Primer ve ikincil FSGS ayrımın zor olduğu durumlarda ve hemodinamik FSGS'nin bilinen nedenlerinin (obezite, uyku apnesi) gösterilemediği durumlarda karaciğer yağlanmasının varlığı ayırıcı tanıya yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: fokal segmental glomerüloskleroz, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

ABSTRACT

Background: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a histological lesion that occurs after several etiology, resulting from podocyte damage and reduction in renal mass, in some of the glomeruli (focal) and in a segment (segmental) of the affected glomeruli. FSGS is generally divided into primary and secondary subgroups. Although these subgroups have some common clinical and pathological features, their treatment and prognosis are different and therefore differentiation is important. The primary and secondary FSGS distinction can be challenging because electron microscopy, which is the most important step in this distinction, is not routinely applied in our country. Considering the relationship between NAFLD and CKD, we hypothesized that NAFLD may play a role in the etiology of secondary FSGS. The aim of our study was to investigate the relationship between secondary focal segmental glomerulosclerosis and nonalcoholic fatty liver disease in order to guide the diagnosis in cases where primary and secondary FSGS distinction is difficult and the known causes of hemodynamic FSGS (obesity, sleep apnea) cannot be demonstrated.

Methods: The study included 73 patients who were diagnosed as FSGS with renal biopsy at the Department of Nephrology between 2004 and 2018 at Marmara University School of Medicine Hospital. Patients under 18 years of age, Genetic / Familial FSGS, Fabry disease, Virus-associated FSGS, drug-associated FSGS were not included in the study. Demographic characteristics and laboratory data of patients from hospital archive and electronic data system were collected retrospectively. Patients with full-brown nephrotic syndrome and no known secondary cause were accepted as primary FSGS, whereas other patients with proteinuria without hypoalbuminemia and edema as secondary FSGS. Patients with primary and secondary FSGS were compared in terms of demographic, clinical, laboratory characteristics and ultrasound-defined fatty liver.

Results: Forty six (63%) of the patients were male and 27 (37%) were female. 29 (39.7%) patients were evaluated as primary FSGS and 44 (60.3%) as secondary FSGS. Hepatosteatosis was detected in 2 (6.9%) patients with primary FSGS and was not detected in 27 (93.1%) patients with primary FSGS. Hepatosteatosis was detected in 26 (59.1%) patients with secondary FSGS and was not detected in 18 (40.9%) patients

with secondary FSGS. In patients with secondary FSGS, hepatosteatosis is more common than primary FSGS patients and there is a significant difference. (P <0,001)

Conclusion: In our study, it was found that hepatosteatosis was more common in patients with secondary FSGS than patients with primary FSGS. The results supports that NAFLD may related with FSGS when the relationship between NAFLD and CKD is considered. The distinction of primary and secondary FSGS remains challenging due to the difficulty of access to electron microscopy as well as the lack of a known biomarker. Our results suggest that in cases where primary and secondary FSGS distinction is difficult and the known causes of hemodynamic FSGS (obesity, sleep apnea) cannot be demonstrated, the presence of hepatosteatosis may help the diagnosis.

Key words: focal segmental glomerulosclerosis, nonalcoholic fatty liver disease

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) böbrek biyopsisinde en az bir glomerülde, glomerüler matrikste segmental bir artışla birlikte kapiller lümenin obliterasyonunun görüldüğü histolojik bir lezyonu tanımlar.[1] Bu lezyon birçok değişik etiyoloji ve patolojik mekanizma sonucu oluşmakta ve hepsinin ortak noktasının podositopati olarak adlandırılan podositlerde hasar ve sayısındaki azalma olduğu bilinmektedir.[2] Yetişkinlerde FSGS insidansı son yıllarda artmaktadır ve glomerüler hastalıkların %22-38'ini oluşturmaktadır.[3,4] Aynı zamanda FSGS son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen sebeplerinden biridir.[5] FSGS etiyolojik, patofizyolojik, histolojik ve genetik özellikler dikkate alınarak sınıflanır.[1] Primer (idiyopatik) FSGS'nin dolaşımda bulunan böbrek dışı kaynaklardan salınan sitokinler nedeniyle podositlerde oluşan generalize hasar sonucu oluştuğu düşünülmektedir.[6,7] Primer FSGS tedavisinde kortikosteroidler, immunmodulatör ajanlar ve plazmaferez kullanılmaktadır.[8,9] Primer FSGS dışındaki tüm sebepler ikincil olarak sınıflanır. İkincil FSGS etiyolojiye göre hemodinamik, virüs ilişkili, ilaç ilişkili, genetik ilişkili FSGS alt tiplerine ayrılır. Hemodinamik FSGS fonksiyonel nefron sayısında azalma ya da normal nefron sayısında yüksek düzeyde stres nedeni ile uzun dönemde nefron düzeyinde adaptasyon amaçlı yapısal ve fonksiyonel değişimler sonucu glomerüler hiperfiltrasyon ve glomerüler hipertansiyon gelişmesi ve bunlara ikincil gelişen daha sınırlı podosit hasarı ile açıklanır.[10,11] Renin anjiotensin sistem (RAS) blokajı ile tedavi edilmesi önerilir.[12]

FSGS sınıflandırması tedavi kararının verilmesinde ve prognozun belirlenmesinde rol oynamaktadır.[12] Daha önceden uygulanan ampirik kortikosteroid ya da immunsüpresif başlanması günümüzde hem etkisizliği hem de toksik etkileri nedeni ile önerilmemektedir.[13] Bu nedenle böbrek biyopsisi ile tanı konulması sonrası patolojik ve klinik özellikler ele alınarak sınıflandırma yapılmalıdır. Klinik değerlendirmede nefrotik sendrom (3.5 gramın üstünde proteinüri, 3.5 g/dL altında albümin, hiperlipidemi, ödem) ile nefrotik düzeyde proteinüriyi (3.5 gramın üstünde proteinüri) ayırmak ayırıcı tanıda yararlı olabilir. Primer FSGS'de genellikle ani başlangıçlı ağır bir nefrotik sendrom tablosu görülür.[13] Primer FSGS sadece ikincil FSGS ile ilişkili durumların yokluğu olarak tanımladığında nefrotik sendrom görülme

oranı %54 ile %70 arasında değişirken [14-17] primer FSGS ikincil durumların yokluğu ve sadece elektron mikroskopu ile tespit edilebilen podosit ayaksı çıkıntılarda yaygın silinme (>80%) olarak tanımlandığında ise nefrotik sendrom görülme oranı 100% dür.[18] İkincil FSGS'de ise genellikle subnefrotik ya da nefrotik düzeyde proteinüri gözlenir ancak nefrotik sendrom çoğunlukla gözlenmez.[14,18] Bu nedenle günümüzde primer ve ikincil FSGS ayrımında elektron mikroskopu kullanımı ile podosit ayaksı çıkıntılarda silinmenin tespiti önemli yer taşımaktadır.

Dünyada obezite ve metabolik disfonksiyonun yaygınlaşması ile beraber non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalans ve insidansı artmaktadır ve yaygın bir sağlık sorunu haline gelmiştir.[19] Son dönemde NAFLD'ın sadece karaciğer ile ilişkili komplikasyonlarla değil tip 2 diyabet, kardiovasküler hastalıklar ve kronik böbrek hastalığı ile de obezite ve metabolik sendromdan bağımsız olarak ilişkili olduğuna yönelik çalışmalar artmaktadır.[20-23] NAFLD ve kronik böbrek hastalığı ortak risk faktörlerini paylaşması direk patofizyolojik ilişki kurmayı zorlaştırsa da çalışmalar da NAFLD'ın proinflamatuar sitokinler ve pro-koagulan faktörlerin salgılanmasına neden olarak kronik böbrek hastalığına neden olabileceği belirlenmiştir.[24] Yapılan çalışmalarda NAFLD'ın aynı zamanda obezite, sigara kullanımı, diyabet ve hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak mikroalbuminüri, proteinüri ile de ilişkili olduğu bulunmuştur.[25,26]

Ülkemizde elektron mikroskopisi rutin olarak uygulanmaması nedeni ile etiyolojinin de belirlenemediği durumlarda birçok hastada primer ve ikincil FSGS sınıflandırılması yapılamamaktadır ve bu durum tedavi kararını güçleştirmektedir. NAFLD ve KBH ilişkisi de göz önüne alındığında NAFLD'nin ikincil FSGS etiyolojisinde rol oynayabileceği hipotezi kurulmuştur. Bizim çalışmamızın amacı primer ve ikincil FSGS ayrımın zor olduğu durumlarda ve hemodinamik FSGS in bilinen nedenlerinin (obezite, uyku apnesi) gösterilemediği durumlarda tanıya yönlendirme amacı ile ikincil fokal segmental glomerüloskleroz ile non-alkolik karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Fokal Segmental Glomerüloskleroz Tanımı ve Patofizyolojisi

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) çeşitli etiyolojiler sonrasında oluşan, podosit hasarı ve renal kitlede azalmadan kaynaklanan, glomerüllerin bir kısmında (fokal) ve etkilenen glomerülün bir bölümünde (segmental) skleroz ile karakterize histolojik bir lezyondur. [2] Yetişkinlerde glomerüler hastalıkların %22-38 ini oluşturur ve insidansı son yıllarda artmaktadır.[3,4] FSGS insidansı yayınlanmış çalışmalardan oluşturulan bir derlemeye göre (0,2 / 100 000) yıl ile (1,1 / 100 000) yıl arasındadır.[27] Aynı zamanda FSGS son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen sebeplilerinden biridir.[5]

FSGS bir grup klinik-patolojik sendromları içermektedir ve ortak noktaları podositlerin direkt ya da genetik yollarla hasarlanması ve sonucunda glomerüler lezyon bulunmasıdır.[28] FSGS'nin temel bulgusu proteinüridir ve bu da glomerüler filtrasyon bariyerinin bütünlüğünün bozulması sonucunda oluşmaktadır.[29] Glomerüler filtrasyon bariyeri 3 tabakadan oluşur. En içte fenestre glomerüler endotelyal hücreler, ortada glomerüler bazal membran ve dış üriner kısımda podositler (visseral epitel hücreler) bulunmaktadır. Podositler özelleşmiş polarize hücrelerdir. Podositlerin büyük hücre gövdeleri uzun hücre uzantıları vardır ve aktin hücre iskeleti tarafından stabilizasyonları sağlanır. Podositler glomerüllerin bariyer fonksiyonunda özel yapıları nedeni ile önemli bir yere sahiptir. Komşu podositlerin ayaksı çıkıntıları iç içe birbirine geçer ve aralarında oluşan boşlukta slit diyafram adı verilen ince bir membranla örtülür ve protein kaybına karşı temel bariyer olarak görev alır.[29] Podositler toksik, viral, immunolojik, mekanik süreçler ve genetik mutasyonlar sonucu hasarlanabilirler. Podositlerin son derece farklılaşmış hücreler olmaları nedeni ile hasar gördüklerinde hücre bölünmesi ile yenilenemezler.[30] Podositlerin hasarı sonucu podositlerde ayrılma, nekroz, apopitoz gelişir ve bunlar glomerülosklerozun temel nedenlerinden biridir.[30]

2.2 Fokal Segmental Glomerüloskleroz Sınıflandırma

Sınıflandırma etiyolojik olarak ve patolojik olarak yapılabilir. Etiyolojik sınıflamada öncelikle primer FSGS ve ikincil FSGS olarak ikiye ayrılır.

2.2.1 Etiyolojik sınıflandırma

Primer FSGS primer podosit hasarından kaynaklanır ve podositopati olarak adlandırılır. Bu hasardan dolaşan permeabilite faktörleri (kardiyotrofin benzeri sitokin -1 (CLC-1) ve çözünebilir ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör (suPAR)) sorumlu tutulmaktadır.[6,31] Bu konuda tartışmalar olmasına rağmen FSGS' nin renal transplant sonrası tekrarlaması ve rekürren FSGS tedavisinde plazmaferezin başarılı olması permeabilite faktörlerinin etiyolojideki önemini desteklemektedir.[9,32]

Primer FSGS dışındaki tüm nedenler ikincil olarak adlandırılır. İkincil FSGS ise genetik/ailesel, virüs ilişkili, ilaç ilişkili ve hemodinamik FSGS alt gruplarına ayrılır.

Genetik FSGS podositler için önemli proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. FSGS'nin genetik sebepleri sporadik ya da ailesel hastalıklar (otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı geçişli ya da mitokondriyal geçişli) olarak görülebilir. Genetik FSGS genellikle çocukluk çağlarında başlamaktadır ancak mutasyon ilişkili olarak erişkinlikte başlayan genetik FSGS çeşitleri de bulunmaktadır. Genetik FSGS genellikle kortikosterodilere dirençlidir, bu hastaların bir kısmında kalsinörin inhibitörleri etkili olabilmektedir ve bu yanıtın kalsinörin inhibitörlerinin immunsüpresif etkisinden çok podosit aktin hücre iskeletini stabilize edişi sonucu olduğu düşünülmektedir.[33] FSGS riskini arttıran birçok gen tanımlanmıştır. [34] Bu genlerden en çok bilineni Afrika ırkında görülen APOL-1 geninin mutasyonudur ve bu mutasyon yetişkin ilişkili FSGS ve hızlı hastalık progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkilidir.[34,35] Diğer bilinen mutasyonlardan bazıları NPHS1, NPHS2, WT1, CD2AP, PDSS genlerindedir ve bunların tedavi yanıtı ile de ilişkili olduğu görülmüştür.[28,35,36]

Virüs ilişkili FSGS, HIV 1 ile FSGS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ve HIV 1 direkt olarak podositlere ve tübüler epitel hücrelere hasar vermektedir.[37] Parvovirüs B19 , CMV , EBV de FSGS ile ilişkili bulunan diğer virüslerdir.[38]

İlaç ilişkili FSGS de bugüne kadar bifosfonatlar (pamidronat, alendronat), sirolimus, IFN a, b, g tedavileri, antrasiklin grubu ilaçların ve eroin ve anabolik steroid kullanımının FSGS ye neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.[12]

Diğer bir alt grup hemodinamik FSGS'dir ve adaptif FSGS olarak da adlandırılır. Hemodinamik FSGS uzun dönem nefron düzeyinde adaptasyon amaçlı yapısal ve fonksiyonel değişimler sonucu glomerüler hiperfiltrasyon ve glomerüler hipertansiyon gelişmesi ve bunlara ikincil gelişen hasar ile açıklanır. Fonksiyonel adaptasyon nefronlarda azalma ya da hasar sonrası sistemik hipertansiyon gelişmesi ve tek bir nefron ünitesinin etkinliğinin arttırılması ile başlar.[10] Bu uyum mekanizmasının vazodilatatör etkisi afferent arteriyolde efferent arteriyole göre daha belirgin olduğu için renal arteriyol rezistansında azalmayla ve sonuç olarak glomerüler kapiler hidrostatik basınç artışına ve efektif renal plazma akım artışına sebep olur[11]. Uyum amaçlı gelişen hemodinamik değişiklikler hücresel düzeyde disfonksiyona, hiyalin birikimine, mikro anevrizmalara ve mezengial genişlemeye, sebep olur ve bu değişimlerde kapillerde segmental bozulmalara yol açar.[11]

Hemodinamik FSGS etiyolojisinde GFR de artışla ilişkili durumlardan, uyku apnesi, orak hücreli anemi, konjenital siyanotik kalp hastalıkları, obezite, androjen kullanımı, yüksek proteinli diyet, sistemik hipertansiyon bilinen nedenler arasındadır.[12] Hemodinamik FSGS'nin diğer alt kategorisi başlangıçta renal kitlenin azlığı ile karakterizedir. Bunlardan bilinen durumlar, çok düşük doğum ağırlığı, tek taraflı renal agenezi, reflü nefropatisi , olarak sayılabilir.[28] FSGS etiyolojik sınıflaması Tablo 1de özetlenmiştir.

Tablo 1 FSGS etiyolojik sınıflaması

Sınıflandırma	Etiyoloji
1.Primer FSGS	Permeabilite faktörleri
2.İkincil FSGS	
-Genetik ilişkili	Nefrin ve podosit mutasyonları
-İlaç ilişkili	Bifosfonatlar (pamidronat, alendronat), Sirolimus, IFN a, b, g, Lityum
-Virüs ilişkili	Parvovirüs B19, CMV, EBV, HIV1
-Hemodinamik	
• **Renal kitlede azalma**	Çok düşük doğum ağırlığı, tek taraflı renal Agenezi, reflü nefropatisi
• **Başlangıçta normal renal kitle**	Uyku apnesi, orak hücreli anemi, konjenital siyanotik kalp hastalıkları, obezite, androjen kullanımı, yüksek proteinli diyet, sistemik hipertansiyon

*D'Agati, Kaskel [28] ´ den adapte edilmiştir.

2.2.2 FSGS Patolojik sınıflandırma ve klinik önemi

FSGS patolojik olarak da sınıflandırılmıştır ve Columbia sınıflandırması adını almıştır. [1] (Tablo 2) Bu sınıflandırma daha sonra klinik olarak önemli ve prognozla ilişkili bulunmuştur.[39](*Tablo 3*) Columbia sınıflamasına göre beş histolojik alt tip bulunmaktadır.

Bunlardan birincisi kollapsing varyanttır. Sadece bir glomerülde bile glomerüler kapillerin çökmesi ve visseral epitel hücrelerde hipertrofi ve hiperplazi gözlenmesi kollapsing varyant tanısını koydurur. Kollapsing FSGS primer FSGS' de ya da virüslere, ilaçlara ve hemofagositik sendroma ikincil görülebilir. Kollapsing varyant daha önceki çalışmalarda Afrika ırkı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.[15,40] Bu varyant sıklıkla ağır nefrotik sendrom kliniğinde ve diğer varyantlara göre daha yüksek serum kreatinin düzeyi ile başvurmaktadır.[40,41] Prognoz açısından bakıldığında kollapsing varyantın remisyon oranı diğerleri ile karşılaştırıldığında en düşük olup , son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme oranı en yüksektir.[16,41,42]

Diğer bir patolojik varyant tip varyanttır. Tip varyant tanısını koymak için öncelikle kollapsing ve perihiler lezyonları dışlamak gerekir. Uç bölge olarak tanımlanan proksimal tübül çıkış noktasının yanındaki kapiller ağın dış %25ini içeren en az bir segmentte podositlerin tübüler lümen ya da boyunda bulunan parietal ya da tübüler hücrelerle birleşmesi ya da yapışması tip varyant için tanı koydurucudur. Tip varyantlar çoğunlukla primer FSGS de görülürler.[39] Başlangıç kreatinin değerleri daha düşüktür ancak ani şiddetli bir nefrotik sendrom tablosu izlenir.[43] Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda tip varyantın remisyon oranı diğer varyantlara göre daha yüksek ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme oranı daha düşüktür. [16,43]

Sellüler varyant için kollapsing ve tip varyant dışlandıktan sonra en az bir glomerülde segmental kapiller lümenin endokapiller hipersellülarite sonucu tıkanması tanı koydurucudur. Sellüler varyant yetişkinlerde nadir görülür.[15,16,41] Nadir görülmesi nedeni ile yapılan çalışmalarda prognoz açısından değişik veriler bulunmaktadır ancak prognoz açısından NOS varyant ile tip varyant arasında orta bölgede olduğu görülmektedir. [41]

Perihiler varyant tanısı segmental lezyonlar bulunan glomerülün %50'sinden fazlasında glomerüler vasküler uçta perihiler hiyalinozis ve skleroz olması ile konur. İkincil hemodinamik FSGS'de genellikle perihiler özellikler görülür. Nefrotik sendrom sıklığı en az bu gruptadır, hipertansiyon ise en sık görülür. [16] Bu grupta immunsüpresif kullanımı ve remisyon oranları düşük olmasına rağmen prognoz açısından NOS ve kollapsing varyantta göre iyi durumdadır.[16]

Tanımlanan dört varyanta uymayan ve glomerüler kapillerin extrasellüler matriks tarafından segmental tıkanması sınıflanamayan FSGS varyant (FSGS NOS) olarak sınıflanmıştır. Primer FSGS'de en sık NOS varyant görülür ve yetişkin çalışmalarında sıklığı %24 ile 72,5 arasındadır.[16,44,45] FSGS NOS ile ilgili remisyon ve son dönem böbrek yetmezliği oranları çalışmalara göre fark etmekle birlikte kollapsing varyanttan sonra en kötü prognozlu olarak görülmektedir.[16,41,42]

Tablo 2 FSGS Columbia patolojik sınıflaması

Varyant	Tanı Kriterleri
Kollapsing Varyant	• En az bir glomerülde glomerüler kapillerin çökmesi ve visseral epitel hücrelerde hipertrofi ve hiperplazi gözlenmesi
Tip Varyant	• Kollapsing ve perihiler lezyonları dışlanması. • Uç bölgede (proksimal tübül çıkış noktasının yanındaki kapiller ağın dış %25'i) en az bir segmental lezyon • Lezyonda tübüler ucun tanımlanması • Lezyonda podositlerin tübüler lümen ya da boyunda bulunan parietal ya da tübüler hücrelerle birleşmesi ya da yapışması
Sellüler Varyant	• Kollapsing ve tip varyant dışlanması • En az bir glomerülde segmental kapiller lümenin endokapiller hipersellülarite sonucu tıkanması
Perihiler Varyant	• Kollapsing, sellüler ve tip varyantın dışlanması • En az bir glomerülde perihiler hiyalinozis görülmesi • Segmental lezyonlar bulunan glomerülün %50sinden fazlasında glomerüler vasküler uçta perihiler hiyalinozis ve skleroz olması
FSGS NOS	• Kollapsing, tip, sellüler ve perihiler varyantın dışlanması • En az bir glomerülde glomerüler kapillerin extrasellüler matriks tarafından segmental tıkanması

- D'Agati, Fogo [1] dan adapte edilmiştir.

Tablo 3 Patolojik varyantlara göre klinik sonuçlar

Referans	Takip süresi	Sonuçlar	Kollapsing %	Tip%	Sellüler%	Perihiler%	NOS%
Thomas, Franceschini [16]	1.8y (0-16)	KR/PR	18	53	33	19	19
		SDBY	67	24	NA	25	35
Deegens, Steenbergen [46]	66 ay (1-273)	KP/PR	50	57	NA	25	38
		SDBY	70	22	NA	37	45
D'Agati, Alster [42]	3.1y (2.1-3.7)	KP/PR	NA	NA	NA	NA	NA
		SDBY	47	7	NA	NA	23
Stokes, Valeri [41]	33.7±2,7 ay	KP/PR	13	76	44	NA	39
		SDBY	65	6	28	NA	35

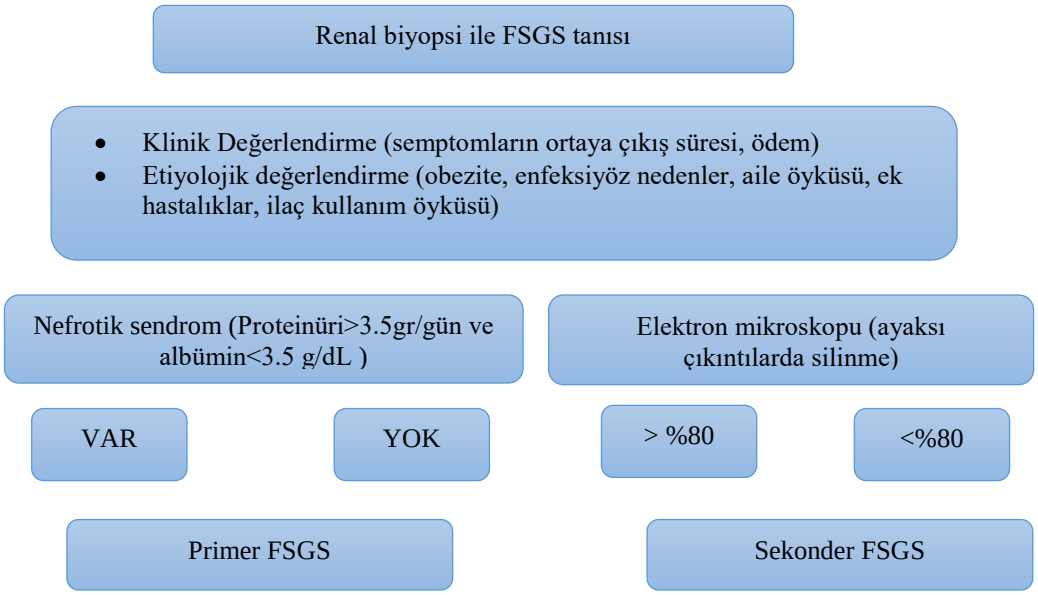
*Stokes and D'Agati [39] den adapte edilmiştir.

2.3 Primer FSGS ve İkincil FSGS Ayrımı

Primer ve ikincil FSGS ayrımı hem prognozu belirlemek hem de tedavi kararı vermek açısından önemlidir. Bu ayrım günümüzde klinik, etiyoloji ve patoloji bir arada değerlendirilerek yapılmaktadır. Klinik olarak ayrım yapılırken öncelikle nefrotik düzeyde proteinüri ve nefrotik sendrom ayrımı yapılmalıdır. Nefrotik düzeyde proteinüri günde 3.5 gramın üstünde proteinüriyi tanımlarken nefrotik sendrom ile anlatılan 3.5 gramın üstünde proteinüri, 3.5 g/dl altında albümin düzeyinin bir arada olması tanımlanmaktadır. Primer FSGS hastaları nefrotik sendrom kliniği, hiperlipidemi ve belirgin ödem ile başvururken ikincil FSGS hastalarında genellikle yalnızca nefrotik düzeyde proteinüri görülür.[14,17] Obezite ilişkili FSGS, reflü nefropatisi ve renal kitlede azalma kaynaklı FSGS' de masif düzeyde proteinüri (>10-15 g/gün) görülmesine rağmen nefrotik sendrom gelişmediği görülmüştür.[17] Bu durumun açıklaması henüz yapılamamıştır ancak ikincil FSGS'de proteinürinin yavaş geliştiği ve protein kaybının kompansatuar mekanizmalarla dengelendiği hipotezi sunulmuştur.[17] Klinik olarak ayrım yaparken kullanılabilecek diğer bir veri de proteinüri ve ödemin primer FSGS'de aniden gelişmesi , ikincil FSGS'de ise uzun

dönemde gelişmesidir. Proteinürinin kaynağının albümin mi yoksa düşük moleküler ağırlıklı proteinler (retinol bağlayıcı protein, beta-2-mikroglobulin ve alpha-1-mikroglobulin) ya da hafif zincir proteinler mi olduğunu belirlemekte tubulopatiler ile FSGS ayrımını sağlamada önemlidir.[2] Primer ve ikincil FSGS ayrımında diğer önemli belirteç ise podositlerin ayaksı çıkıntılarındaki silinme oranıdır. Çalışmalarda primer FSGS'de podosit ayaksı çıkıntılarındaki silinmenin olduğu glomerüler bölgenin geniş ve silinmenin şiddetli olduğunu (>80%), ikincil FSGS'de ise bu durumun daha hafif ve sınırlı seyrettiği gözlenmiştir.[14,47] Ancak bu durum sadece elektron mikroskopu ile gözlenebilmekte ve ülkemizde elektron mikroskopu olanakları çok sınırlıdır.

Özet olarak biyopsi ile FSGS tanısı alan hastada primer ve ikincil ayrımı açısından dikkatli bir araştırma başlamalıdır. Primer FSGS'nin klinik ayrımı daha çok genç yetişkinlerde görülmesi, genellikle nefrotik düzeyde proteinüri, düşük serum albümin düzeyi, hiperlipidemi görülmesi ile yapılabilir. Patolojik olarak tip varyant / kollapsing varyant ya da NOS varyant görülebilir. İkincil durumlarda ise klinik olarak normal albümin düzeyi, Renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokajına tam yanıt vermesi ile primer FSGS den ayrılabilir. Patolojik olarak perihiler varyant ikincil FSGS lehinedir.



Şekil 1 Primer ve İkincil FSGS Tanı Algoritması Sethi, Glassock [2]

2.4 Fokal Segmental Glomerüloskleroz ’da Tedavi

FSGS tedavi edilmediğinde ve proteinüri devam ettiğinde son dönem böbrek yetmezliğine gidiş oranı yüksektir ve 10 yıllık renal sağ kalım < %35 bulunmuştur. Tedavi ile remisyona giren hastalarda ise bu oran > %90dır.[15,48,49] Tüm FSGS hastalarında başlangıçta kan basıncı kontrolü ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ya da Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanımı önerilmektedir. Ancak primer FSGS’de yalnızca konservatif tedavi yanıt oranları çok düşüktür.[50] İmmunsüpresif tedavi alan hastalarda ise remisyon ihtimali daha yüksektir.[48,51].

Primer FSGS’de başlangıç tedavisi olarak yüksek doz prednizon (1mg/kg) ve remisyona girene kadar bu dozdan devam edilmesi (4 aya kadar uzatılabilir) ve sonrasında azaltılması önerilmektedir.[49,52] DM , obezite , ileri derecede osteoporoz gibi steroidin kullanılamadığı durumlarda ya da hasta yüksek doz steroidi tolere edemediği durumlarda kalsinörin inhibitörleri ya da mikofenolat mofetil (MMF)’in ilk seçenek olarak kullanılması önerilir.[8] Steroide cevap veren ancak relaps gelişen hastalarda sitotoksik ajanlar (siklofosfamid, MMF) ya da kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ya da takrolimus) önerilir.[8,53,54]. Steroide dirençli FSGS’de siklosporin diğer immunsüpresiflere göre daha etkili bulunmuştur ve ilk seçenek olarak önerilir.[8,52,54]

İkincil FSGS’de kan basıncı kontrolü, ACE inhibitörü ya da ARB kullanımı, diyette tuz kısıtlaması ve eğer varsa etiyolojiye yönelik tedaviler (obezitede kilo verilmesi, enfeksiyöz etkenlerin tedavileri) önerilir.[12]

2.5 Non Alkolik Karaciğer Yağlanması Hastalığı

Karaciğer yağlanması hepatositlerde >%5 den fazla yağ damlacıklarının birikimi olarak tanımlanmaktadır.[55] Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAFLD) ise basit karaciğer yağlanmasından non-alkolik steatohepatit (NASH)’e uzanan klinik ve patolojik spektrumdaki hastalıkları kapsar.[56] NAFLD tanımı ve tanısı için öncelikle görüntüleme veya histolojik olarak gösterilmiş karaciğer yağlanmasının saptanması ve sonrasında anlamlı derecede alkol kullanımı (iki yıl boyunca erkekler için haftada >21 kadeh içki ve kadınlar için haftada >14 kadeh içki) , yağlanmaya sebep olacak ilaç kullanımı (amiadaron, kortikosteroidler, valproik asit, anti retroviral ilaçlar) ya da

herediter hastalıklar (Wilson) gibi ikincil yağ birikimine sebep olacak durumların bulunmadığını saptamak gerekir.[57] NASH tanısı koyabilmek için ise histolojik olarak inflamasyon, hepatosit balonlaşması ve ileri aşamalarda fibrozis görülmesi gerekir.[56]

Dünyada obezite ve metabolik disfonksiyonun yaygınlaşması ile beraber non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı karaciğer hastalıklarının önde gelen sebeplerinden biri haline gelmiştir.[19] Sadece görüntüleme yöntemleri ile tarandığında NAFLD tüm dünyada prevalansı yaklaşık %25'tir.[20] Kan, histolojik ve görüntüleme yöntemlerinden biri veya ikisi kullanılarak yapılan çalışmalara göre dünyada NAFLD prevalansı %20-30 arasındadır.[19,20,58,59] İnsülin rezistansı, tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM), obezite, metabolik sendrom, hiperlipidemi, hipertansiyon yağlı karaciğer hastalığı için risk faktörleridir.[60-62] Bu risk faktörlerinin tanımlandığı hastalarda non invazif olması nedeni ile tanı amaçlı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır ancak NAFLD tanısı için karaciğer biyopsisi altın standart olarak yerini korumaktadır.[63] Ultrasonun orta-ileri derecede yağlanma için histoloji ile karşılaştırıldığında sensitivitesi %84.8, spesifitesi %93.6'dır.[64] Klinik pratikte karaciğer biyopsisi yalnızca NASH ve ileri derecede fibrozis için yüksek riskli hastalara önerilmektedir.[65]

2.6 Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması Hastalığı ve Kronik Böbrek Hastalığı İlişkisi

NAFLD'ın uzun dönem takip çalışmalarında karaciğer ilişkili mortalitede, kardiyovasküler mortalitede hem de tüm nedenlere bağlı mortalitede artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[21,66,67] Bu durum NAFLD'nin multisistemik bir hastalık olabileceğini düşündürmüştür ve yapılan çalışmalarda siroz gelişimi, metabolik sendrom, kardiovasküler hastalıklar (KVH), tip 2 DM gelişimi , kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[25,66,68] Kardiyovasküler hastalıklar ile olan ilişki metabolik sendromdan ve bilinen risk faktörlerinden bağımsızdır.[66] İki meta-analiz çalışmasına göre NAFLD'IN varlığı ve şiddeti diyabet, obezite ve insülin rezistansından bağımsız olarak artmış kronik börek hastalığı prevalansı , insidansı ve şiddeti ile ilişkilidir.[25,69] Bu ilişkinin patolojik mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır ve iki durumunda obezite, insülin rezistansı, tip 2 DM ile ilişkili olması neden sonuç ilişkisini kurmayı zorlaştırmaktadır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda karaciğer ile serbest yağ asidi ve birçok proinflamatuar adipositokinler salgılayan inflame adipoz doku arasındaki iletişimin bozulması ile inflamatuar sürecin başlamasının NAFLD'ın KVH ve KBH ile ilişkisini açıklayabileceği öne sürülmüştür.[22,24,70,71]Ayrıca karaciğer lipoprotein metabolizmasının temel düzenleyicisidir ve tüm vücut metabolizmasında rol oynayan fibroblast büyüme faktör 21 (FGF 21) gibi hepatokinleri salgılar.[72]

Proinflamatuar yollar iki ana hücre içi transkripsiyon faktör sinyal yolunda birleşir bunlardan birincisi nükleer faktör-κB (NF-κB) ve ikincisi c-Jun-amino-terminal kinaz (JNK) yollarıdır.[70,71] JNK-1 aktivasyonunun hepatik insülin rezistansında rol oynayabileceği hayvan deney çalışmalarında gösterilmiştir.[73,74] Dolaşım ve hücre içi yağ asitlerinin artması NF-κB artışına neden olur ve bu da karaciğerde proinflamatuar genleri aktive ederek kronik inflamasyona yol açabilmektedir, adipoz dokuda ise adiponektin üretiminin azalmasına neden olduğu görülmüştür ve bu iki durum NAFLD'ın ilerlemesine neden olabilmektedir.[75] NAFLD progresyonu ve NASH gelişimi hepatik inflamasyonu arttırır ve yağlı karaciğerden sistemik dolaşıma reaktif oksijen ürünleri, C reaktif protein (CRP), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforme edici büyüme faktör-b ve diğer proinflamatuar, prokoagulan ve profibrojenik faktörlerin salınmasına neden olur bu da hem karaciğer fibrozisi gelişme riskini artırabilmekte hem de KVH ve KBH gelişimine neden olabilmektedir.[76]

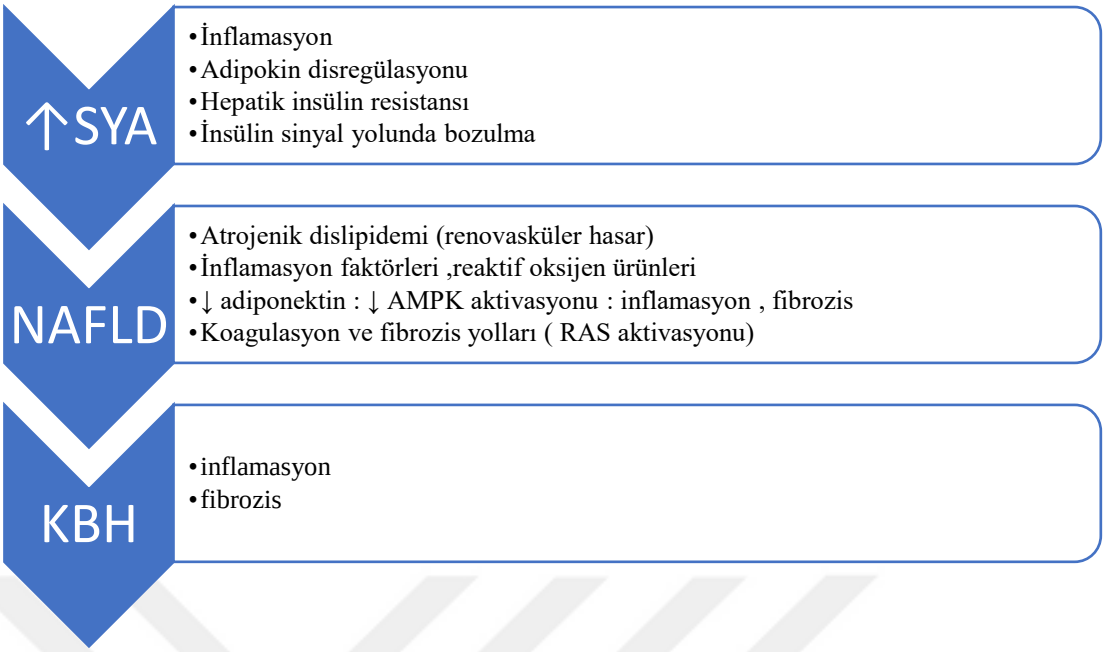
İnsülin rezistansının sempatik sinir sistemini aktive ederek renal hemodinamiyi kötüleştirerek, sodyum retansiyonuna neden olarak ve natriüretik peptit sistemini down regüle ederek böbrek hastalığı gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.[77]

NAFLD'ın özelliklerinden biri olan aterojenik dislipidemi aterosklerotik damar hastalığı ile ilişkilidir ve bu durumda renal endotel disfonksiyonuna ve renovasküler hasara yol açabilir.[76] NAFLD aterojenik dislipidemiye birkaç farklı yolak üzerinden neden olabilir. [72] Bunlardan biri karaciğerde yağ birikiminin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL1) molekülünün salgılanmasının artmasıdır. VLDL 1 trigliserit (TG) ile dolaşımdaki LDL ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) partiküllerinde bulunan kolesterollerle değiştirir ve sonuçta aterojenik moleküller olan küçük LDL ve HDL3 oluşur.[78] Diğer bir yolda trigliseritten zengin lipoproteinlerin (şilomikron, VLDL) hepatik klirensini düzenleyen sindekan-1 metabolizmasında değişiklikler

meydana gelmesidir.[72] NAFLD'da sindekan 1 yıkımı artar ve de sindekan 1 aktive edilmesi aşamasında defekt meydana gelir. Bu değişiklikler trigliseritten zengin proteinlerin klirensini azaltır ve bu da KBH'de aterojenik dislipidemiye yol açabilir.[72] Ayrıca sindekan-1, endotelyal glikokaliks katmanının bir anahtar bileşenidir ve yıkımının artması, endotelyal bariyer bütünlüğünün kaybı ve endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.[72]

NAFLD'da artmış olarak bulunan ve renin anjiotensin sisteminin bileşenlerinden olan anjiotensin 2'nin oksidatif stresi arttırmak, hipertansiyon etiyolojinde rol oynamak, aterosklerozu hızlandırmak gibi mekanizmalarla KVH ve KBH gelişimine etkisi olabileceği düşünülmektedir.[79]

Adiponektin adipoz doku tarafından üretilen antiaterojenik ve antiinflamatuar etkileri olan bir proteindir. Adiponektin plazma düzeyi karaciğerden salgılanan fetuin-A tarafından regüle edilir. Plazma adiponektin seviyeleri NAFLD'da normale göre azalmıştır ve aynı zamanda NAFLD şiddeti ile ters orantılıdır.[80,81]Adiponektin ve fetuin-A'nın obezite, KBH ve NAFLD arasındaki ilişkili açıklayan ana proteinler olduğu öne sürülmüştür.[82] Karaciğer ve böbrekte düşük adiponektin düzeyi enerji sensorü 5´-AMP aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) aktivasyonunu düşürür bu da hepatositlerde ve podositlerde proinflamatuar ve profibrinojenik mekanizmaları uyarır ve karaciğer ve böbrekte hasara neden olur.[82] Anlatılan patofizyolojik mekanizma şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2.NAFLD ve KBH Patofizyolojik ilişkisi Targher and Byrne [76] dan adapte edilmiştir.

2.7 Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması Hastalığı Tedavisi

NASH ve NAFLD hastalarında ana tedavi kilo kaybı ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleridir.[83]Kilo kaybı karaciğerdeki yağ miktarında azalma ve serum aminotransferaz seviyelerinde düşüş ile ilişkili bulunmuştur.[84] Kilo kaybının miktarı karaciğer hasarı ve fibrozisindeki düzelme ile orantılıdır. %3-5 kilo kaybı karaciğer yağlanması üzerinde etkilidir ancak steatohepatit tablosu var ise en az %7 kilo kaybı gereklidir.[85,86] Egzersiz yapmanın karaciğer yağlanmasını azalttığı son yapılan çalışmalarda görülmüş ve tedavide rezistans ve aerobik egzersizler rutin olarak önerilmektedir.[87] Güncel önerilere göre ilaç tedavisi sadece biyopsi ile NASH tanısı almış hastalarda düşünülmelidir.[83] Şu anda bir çok ilaç geliştirilme aşamasındadır ancak onaylanmış bir ilaç tedavisi yoktur.[84] Bu ilaçlardan biri pioglitazondur ve steatozu, inflamasyonu ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir.[88,89] Ancak bu etkiler ilacın kesilmesi sonrası kalıcı olmamıştır.[88] Ayrıca yan etkileri ve kilo alımına sebep olabilmesi kullanımını sınırlandırmıştır.[88] Vitamin E, Liraglutid gibi ajanlarla ilgili çalışmalar yapılmıştır ancak henüz tedavi önerileri içinde yer almamaktadırlar.[87]

NAFLD hastalarının büyük bir kısmında metabolik risk faktörleri olması nedeni ile bu risk faktörlerinin düzeltilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.[87] Örneğin statinler dislipideminin düzeltilmesini, insülin direncinde azama sağlanmasını ve hepatosellüler kanser riskinin azaltılmasını sağlarlar ve NAFLD hastalarında güvenle kullanılabilirler.[90,91]

NASH'e bağlı siroz gelişen hastalarda karaciğer transplantasyonu bir tedavi seçeneğidir ancak tekrarlama riski mevcuttur ve transplant sonrası immunsüpresif tedavinin metabolik sendrom yan etkileri göz önünde bulundurularak seçilmesi önerilmektedir.[87]

NAFLD/NASH patogenezinde insülin rezistansı, lipotoksisite, oksidatif stres, apoptozis ve immun, sitokin, mitokondriyal fonksiyonlardaki değişimler gibi yolaklar belirlenmiştir ve bu yolaklara yönelik anti-fibrotik ve non anti-fibrotik ilaçlar geliştirilme aşamasındadır.[87,92]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma retrospektif veri toplama yöntemine dayanmaktadır. Araştırmanın örneklemini Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2004-2018 yılları arasında nefroloji polikliniğinde takip edilen ve böbrek biyopsisi ile fokal segmental glomerüloskleroz tanısı konulan hastalar oluşturmaktadır. Araştırma kapsamında elde edilecek olan bütün veriler hastane bilgi yönetim sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi. Çalışma Marmara üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır. (09.2018.374)

Araştırmaya 18 yaş üstü ve renal biyopsi ile fokal segmental glomerüloskleroz tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Ailesel/genetik FSGS ihtimali olan hastalar (Ailede böbrek hastalığı ve/veya FSGS tanısı olması), Fabry hastalığı tanısı, virüs ilişkili FSGS (HIV + gibi), ilaç ilişkili FSGS (Eroin kullanımı, interferon kullanımı gibi) olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Nefrotik sendromun tüm kriterlerini karşılayan (hipoalbüminemi, ödem, 3,5 gram/gün/1.73m² proteinüri) hastalar primer FSGS olarak kabul edildi. Hipoalbuminemi serum albümin düzeyinin <3.5 g/dl olarak tanımlandı. Proteinüri derecesine bakılmaksızın hipoalbüminemi ve ödemin eşlik etmediği hastalar ikincil FSGS kabul edildi. Hastalar Fabry hastalığı yönünden araştırıldı, negatif olanlar dahil edildi. Hastaların karaciğer yağlanması dosyalarındaki üst batın ultrason sonuçlarından değerlendirildi. Hastalarda The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (4 değişkenli) yöntemiyle GFR hesaplandı.

Çalışma hastalarının karakteristikleri, kategorik değişkenler için yüzdeler ve sürekliliği olan değişkenler için uygunluğuna göre ortalama ± SD ya da medyan (min-max) olarak ifade edildi. Gruplar arasında sürekliliği olup medyan olarak verilen değişkenlerin karşılaştırılmasında non-parametrik Mann–Whitney U-testi ve Kruskal–Wallis testi, ortalama olarak verieln değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik independent samples t- test, kategorik verinin karşılaştırılmasında Ki kare (chi-square) ve Fisher exact testi kullanıldı İstatistiksel değerlendirme SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile yapıldı. <0,05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

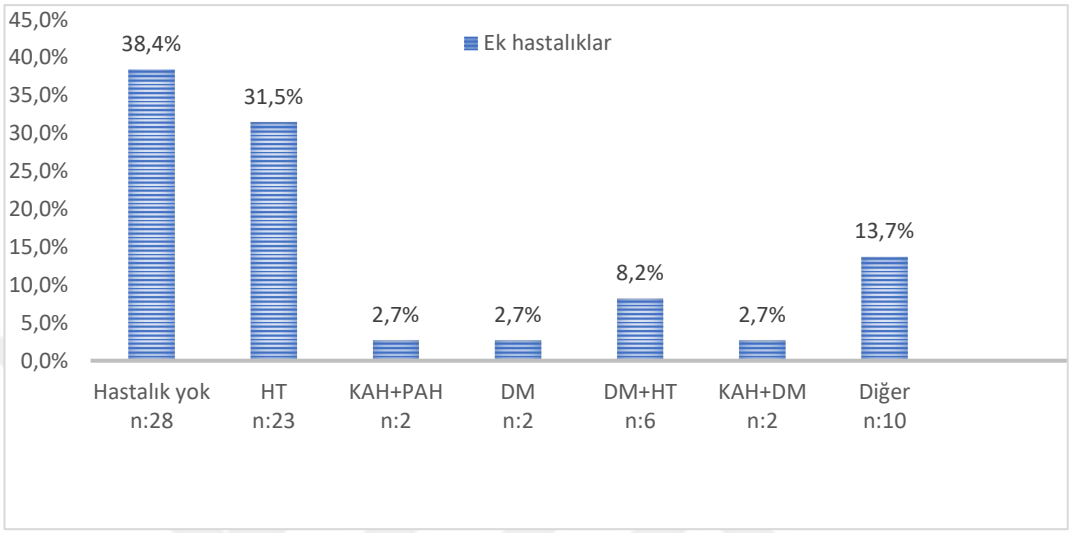
4. BULGULAR

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 2004 ile 2018 yılları arasında nefroloji bölümünden takipli ve böbrek biyopsisi ile FSGS tanısı alan 73 hasta dahil edildi. Hastaların 46'sı (%63) erkek, 27si (%37) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 46,6 ±11,3 (26-77) idi. Hastaların 35'inin (%47,9) sigara kullanım öyküsü var iken, 38'inin (%52,1) yoktu. Hastaların 28'inde (%38,3) hepatosteatoz saptandı, 45 hastada (%61,7) ise hepatosteatoz yoktu. Hastaların başvuru esnasında ortalama BMI: 26,8±3,8(19,5-38) kg/m² idi. Hastaların 29'u (%39,7) primer FSGS, 44'ü (%60,3) ikincil FSGS olarak değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki değerlerine bakıldığında ortalama GFR 59 ± 30,6 (13-133) ml/dk/1,73m², kreatinin 1,7 ±1(0,5-5) mg/dl, ast: 22,9± 19,9(4-17) U/L alt 24,6 ±18,4 (7-114) U/L, 24 saatlik idrarda proteinüri 4237 ±358(302-19000) mg/gün, serum albümin: 3,6±0,9 (1,6-5,1) g/dl, LDL :148,7±44(30-284) mg/dl, HDL 50±17,1 (22-136) mg/dl, trigliserit 208,7±96,5(71-542) mg/dl tespit edildi. Hastaların takiplerindeki son kreatinin değeri ortalama 2,2±1,8(0,5-7,4) mg/dl son 24 saatlik idrarda proteinüri değeri ise ortalama 1089±1045(0,98-4006) mg/gün, son serum albümin değeri 4,3±0,3(3,4-5,1) g/dl idi. Tüm hastaların laboratuvar değerleri ***Tablo 4***'te verilmiştir.

Tablo 4 Tüm hastaların laboratuvar değerleri

n:73	*Min*	*Max*	*Mean*	*Sd sapma*
GFR ilk (ml/dk/1,73m²)	13	133	59	30,6
Kreatinin ilk (mg/dl)	0,5	5	1,7	1
Kreatinin son (mg/dl)	0,5	7,4	2,2	1,8
Proteinüri ilk (mg/gün)	302	19000	4237	358
Proteinüri son (mg/gün)	98	4006	1089	1045
Serum albümin ilk (g/dl)	1,6	5,1	3,6	0,9
Serum albümin son (g/dl)	3,4	5,1	4,3	0,3
Ast ilk (U/L)	4	171	22,9	19,9
Alt ilk (U/L)	7	114	24,6	18,4
LDL (mg/dl)	30	284	148,7	44
HDL (mg/dl)	22	136	50	17,1
Trigliserit (mg/dl)	71	542	208,7	96,5

Hastaların FSGS etiyolojilerine bakıldığında 10 (%13,7) hastanın tip2 diabetes mellitus tanısı var iken, 62 hastanın (%84,9) yoktu. 29 hasta (%39,7) HT tanılı iken, 44 hastada (%60,3) HT tanısı yok idi. 28 hastada (%38,4) ise bilinen bir hastalık yoktu. Ayrıntılı bilgi grafikte verilmiştir. (*Şekil 3*)



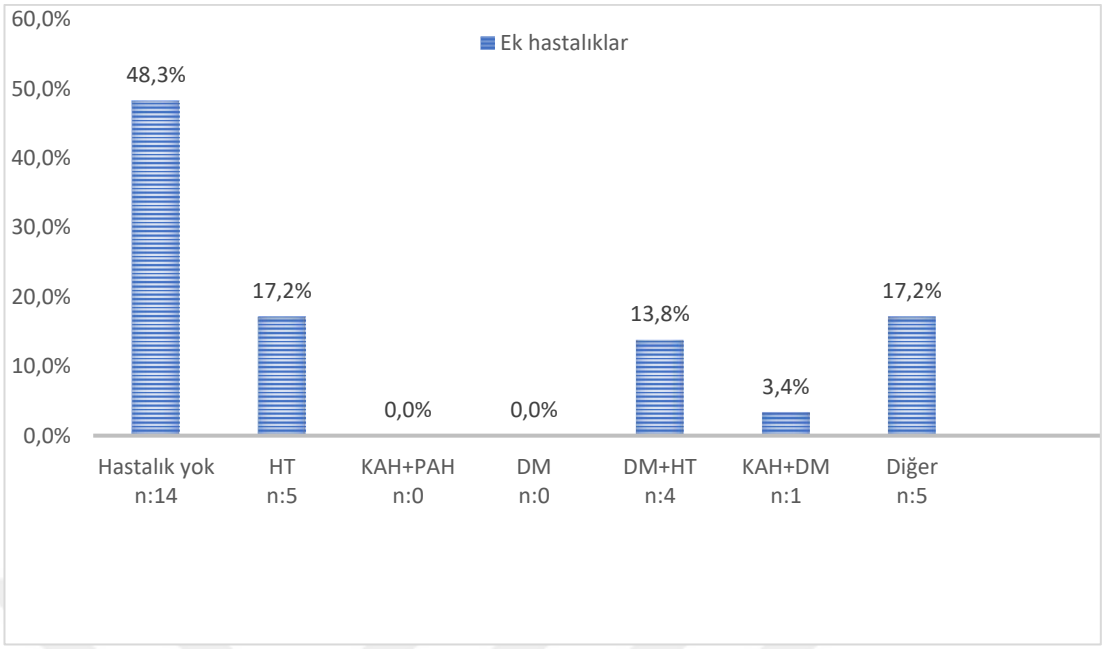
Şekil 3 Tüm hastalarda görülen ek hastalıklar

Primer FSGS tanılı 29 hastanın 14'ü (%48,3) erkek, 15'i(%51,7) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 45,9±12,6 (22-77)idi. Hastaların 10'unun (%34,5) sigara kullanım öyküsü var idi, 19 unun (%65,5) yoktu. 2 (%6,9) hastada hepatosteatoz saptandı, 27 hastada (%93,1) ise hepatosteatoz yoktu. Hastaların başvuru esnasında ortalama BMI: 25,8±2,7 (19,5-30,8) kg/m² idi. Primer FSGS tanılı hastaların tanı anındaki değerlerine bakıldığında ortalama GFR 56,7 ± 30,1 (14-119) ml/dk./1,73m², kreatinin 1,6±1(0,6-3,8) mg/dl, ast 9,6± 6,7(12-43) U/L, alt 19,7 ±11,6 (7-53) U/L, 24 saatlik idrarda proteinüri 6959 ±4086 (3500-19000) mg/gün, serum albümin 2,5±0,4 (1,6-3,5) g/dl, LDL 171,7±42(99-284) mg/dl, HDL 54,8±23,5 (22-136) mg/dl, trigliserit 252±109(122-542) mg/dl idi. Hastaların takiplerindeki son kreatinin değeri ortalama 2,5±2(0,5-7,4) mg/dl, son 24 saatlik idrarda proteinüri değeri ise ortalama 1521±1218(119-4000) mg/gün, son serum albümin değeri 4,1±0.3(3,4-5) g/dl idi. Primer FSGS'li hastaların laboratuvar değerleri *Tablo 5*'te verilmiştir.

Tablo 5 Primer FSGS hastalarının laboratuvar değerleri

N:29	*Min*	*max*	*mean*	*Sd sapma*
GFR ilk(ml/dk./1,73m²)	14	119	56,7	30,1
Kreatinin ilk (mg/dl)	0,6	3,8	1,6	1
Kreatinin son (mg/dl)	0,5	7,4	2,5	2
Proteinüri ilk (mg/gün)	3500	19000	6959	4086
Proteinüri son (mg/gün)	119	4000	1521	1218
Serum albümin ilk (g/dl)	1,6	3,5	2,5	0,4
Serum albümin son(g/dl)	3,4	5	4,1	0,3
Ast (U/L)	12	43	19,6	6,7
Alt(U/L)	7	53	19,7	11,6
LDL (mg/dl)	99	284	171,7	42
HDL (mg/dl)	22	136	54,8	23,5
Trigliserit (mg/dl)	122	542	252	109

Primer FSGS tanılı hastaların ek hastalıklarına bakıldığında 9 (%31) hastada hipertansiyon tanısı mevcut iken, 20 (%69,9) kişide yoktu. 5 (%17,2) hastada DM tanısı var iken 24 (%82,7) hastada yoktu. Ayrıntılı bilgi grafikte verilmiştir. (*Şekil 4*)



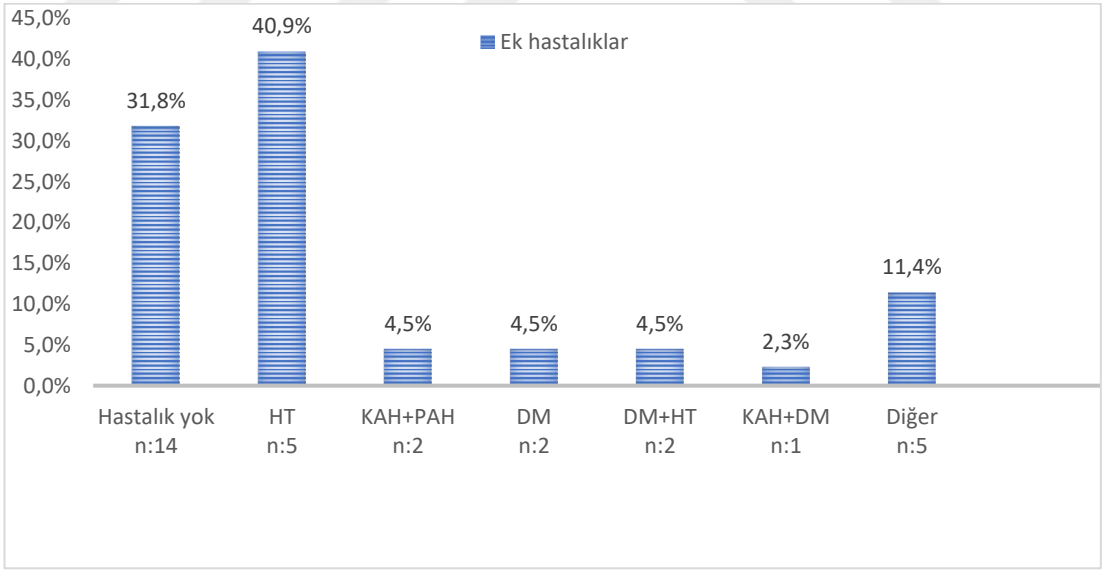
Şekil 4 Primer FSGS'de görülen ek hastalıklar

İkincil FSGS tanılı 44 hastanın 32'si (%72,7) erkek, 12'si (%27,3) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 47±10 (26-73)idi. Hastaların 25'nin (%56,8) sigara kullanım öyküsü var idi, 19 (%43,2)' unun yoktu. 26 (%59,1) hastada hepatosteatoz saptandı, 18 (%40,9) hastada ise hepatosteatoz yoktu. Hastaların başvuru esnasında ortalama BMI: 27,9±3,9 (20,4-38) kg/m² idi. İkincil FSGS tanılı hastaların tanı anındaki değerlerine bakıldığında ortalama GFR 60,4 ± 31,1 (13-133) ml/dk./1,73m², kreatinin 1,6±1(0,5-5) mg/dl, ast 5± 24,9 (4-171) U/L, alt 27,8 ±21,2 (7-114) U/L, 24 saatlik idrarda proteinüri 2490 ±1560 (302-8300) mg/gün, serum albümin 4,2±0,3 (3,5-4,9) g/dl, LDL 133,4±38,6 (30-230) mg/dl, HDL 46,8±10 (28-77) mg/dl, trigliserit 180±75,5(71-456) mg/dl idi. Hastaların takiplerindeki son kreatinin değeri ortalama 2±1,5(0,5-7) mg/dl, son 24 saatlik idrarda proteinüri değeri ise ortalama 804±809(98-2903) mg/gün, son serum albümin değeri 4,4±0.2(3,9-5,1) g/dl idi. İkincil FSGS hastalarının laboratuvar değerleri *Tablo 6*' da verilmiştir.

Tablo 6 İkincil FSGS hastalarının laboratuvar değerleri

N:44	*Min*	*max*	*mean*	*Sd sapma*
GFR ilk(mL/dk/1,73m²)	13	133	60,4	31,1
Kreatinin ilk (mg/dl)	0,5	5	1,6	1
Kreatinin son (mg/dl)	0,5	7	2	1,5
Proteinüri ilk (mg/gün)	302	8300	2490	1560
Proteinüri son (mg/gün)	98	2903	804	809
Serum albümin ilk (g/dl)	3,5	4,9	4,2	0,3
Serum albümin son(g/dl)	3,9	5,1	4,4	0,2
Ast (U/L)	4	171	25	24,9
Alt(U/L)	7	114	27,8	21,2
LDL (mg/dl)	30	230	133,4	38,6
HDL (mg/dl)	28	77	46,8	10
Trigliderid (mg/dl)	71	456	180	75,5

İkincil FSGS hastalarının ek hastalıklarına bakıldığında 24(%54,5) hastada hipertansiyon tanısı mevcut, 20 (%45,5) kişide yoktu. 5 (%11,4) hastada DM tanısı var iken 39 (%88,6) hastada yoktu. Ayrıntılı bilgi grafikte verilmiştir. (*Şekil 5*)



Şekil 5 İkincil FSGS'de görülen ek hastalıklar

Primer ve ikincil FSGS hastaları karşılaştırıldığında hastaların başvuru esnasındaki GFR, kreatinin, ast, alt değerleri ve yaşları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. Primer FSGS hastalarının başvuru anındaki serum albümin 2,5±0,4

(1,6-3,5) g/dl, ikincil FSGS hastalarının ise serum albümin: 4,2±0,3 (3,5-4,9) g/dl olup anlamlı fark bulunmaktadır (P<0,0001). Primer FSGS hastalarının başvuru anındaki 24 saatlik idrarda proteinüri 6959 ±4086 (3500-19000) mg/gün, ikincil FSGS hastalarının ise 24 saatlik idrarda proteinüri 2490 ±1560 mg/gün olup anlamlı fark bulunmaktadır(P<0,0001). Primer FSGS hastalarının başvuru anındaki LDL 171,7±42(99-284) mg/dl, HDL 54,8±23,5 (22-136) mg/dl trigliserit 252±109(122-542) mg/dl, ikincil FSGS hastalarının ise LDL 133,4±38,6(30-230) mg/dl HDL 46,8±10 (28-77) mg/dl trigliserit 180±75,5(71-456) mg/dl olup anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,0001, p:0,049, p:0,001). Primer FSGS hastalarının son serum albümin değeri 4,1±0.3(3,4-5) g/dl, ikincil FSGS hastalarının son serum albümin değeri 4,4±0.2(3,9-5,1) g/dl olup anlamlı fark bulunmaktadır (P<0,0001). Primer FSGS hastalarının son 24 saatlik idrarda proteinüri değeri ortalama 1521±1218(119-4000) mg/gün, ikincil FSGS hastalarının son 24 saatlik idrarda proteinüri değeri ortalama 804±809(98-2903) mg/gün olup anlamlı fark bulunmaktadır (P:0,03). Primer FSGS hastalarının BMI: 25,8±2,7 (19,5-30,8) kg/m², ikincil FSGS hastalarının BMI: 27,9±3,9 (20,4-38) kg/m² arasında anlamlı fark bulunmaktadır (P: 0,001). Primer ve İkincil FSGS'nin karakteristik özelliklerini *r*

Tablo 7'de karşılaştırılmıştır

Tablo 7 Primer ve İkincil FSGS'nin karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması

	Toplam (n:73)	*Primer FSGS (n:29)*	*İkincil FSGS (n:44)*	*P değeri*
Serum albümin ilk (g/dl)	3,6±0,9	2,5±0,4	4,2±0,3	<0,001
Serum albümin son(g/dl)	4,3±0,3	4,1±0,3	4,4±0,2	<0,001
Proteinüri ilk (mg/gün)	4237±358	6959±4086	2490±1560	<0,001
Proteinüri son (mg/gün)	1089±1045	1521±1218	804±809	0,003
LDL (mg/dl)	148,7±44	171,8±42	133,4±38,6	<0,001
HDL (mg/dl)	50±17,1	54,8±23,5	46,8±	0,049
Trigliserit (mg/dl)	208,7±96,5	252,1±109,1	180±75,5	0,001
BMI (kg/m²)	±3,8	25,1±2,7	27,9±3,9	0,01

Primer FSGS tanılı 29 hastanın 14'ü (%48,3) erkek, 15'i (%51,7) kadın, ikincil FSGS tanılı 44 hastanın 32'si (%72.7si) erkek, 12'si (%27,3) kadındır. İkincil FSGS hastalarındaki erkek cinsiyeti, primer FSGS hastalığına göre daha fazla oranda görülmüştür (P:0,04). Primer FSGS tanılı hastaların 10'unun (%34,5) sigara kullanım öyküsü var idi, 19 unun (%65,5) yoktu. İkincil FSGS hastalarının 25'inin (%56,8) sigara kullanım öyküsü vardı, 19 unun (%43,2) yoktu. İkincil FSGS'de sigara kullanım oranı primer FSGS'ye göre daha yüksektir ve anlamlılığa yakın fark bulunmaktadır (P:0,062). Primer FSGS tanılı 2 (%6,9) hastada hepatosteatoz saptandı, 27 hastada (%93,1) ise hepatosteatoz yoktu; ikincil FSGS tanılı 26 (%59,1) hastada hepatosteatoz saptandı, 18 hastada (%40,9) ise hepatosteatoz yoktu. İkincil FSGS tanılı hastalarda hepatosteatoz primer FSGS hastalarına göre daha sık olup anlamlı fark bulunmaktadır (P<0,001). Ayrıntılı bilgi *Tablo 8*'de verilmiştir.

Tablo 8 Primer ve İkincil FSGS'de anlamlı farklılıklar

	Toplam (n:73)	**Primer FSGS (n:29)**	**İkincil FSGS (n:44)**	**P değeri**
Cinsiyet				
Kadın	27(%37)	15 (%51,7)	12(%27,3)	0,04
Erkek	46(%63)	14 (%48,3)	32(%72,7)	
Sigara Öyküsü				
Var	35(%48)	10(%34,5)	25(%56,8)	0,062
Yok	38(%52)	19(%65,5)	19(%43,2)	
Hepatosteatoz				
Var	28(%38,3)	2(%6,9)	26(%59,1)	<0,001
Yok	45(%61,7)	27(%93,1)	18(%40,9)	

Primer FSGS' hastalarının 2'sinde hepatosteatoz olup her ikisi de grade 1' dir. İkincil FSGS hastalarında13 kişide grade 1, 12 kişide grade 2,1 kişide ise grade 3 hepatosteatoz bulunmaktadır.

Primer FSGS tanısı alan tüm hastalar (%100) immünsüpresif tedavi almıştır. 44 İkincil FSGS tanılı hastanın 19'u (%43,2) immunsüpresif tedavi almış, 25'i (%56,8) almamıştır. Primer FSGS de immunsüpresif kullanımı ikincil FSGS'ye göre anlamlı oranda fazladır (P<0,001). Primer FSGS ve ikincil FSGS tanılı hastalar ek hastalıklarına göre etiyolojik olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (P: 0,156). HT ve DM sıklığı açısından da anlamlı derecede fark bulunmamıştır.

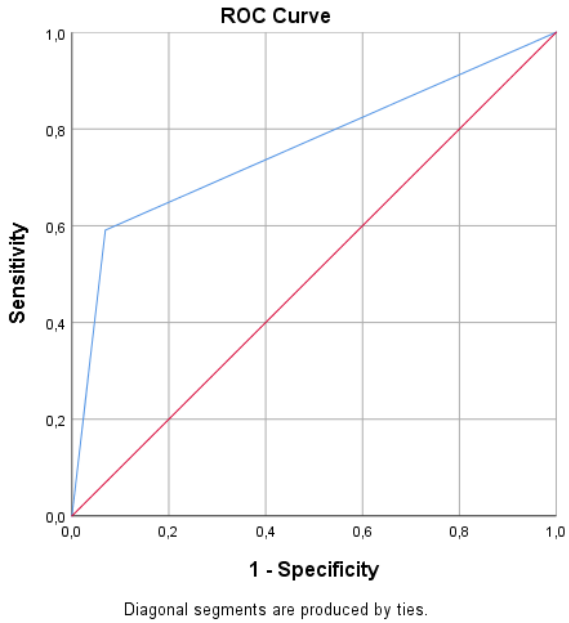
Hepatosteatozu olan 28 hastanın 11'nin (%39,3) immunsüpresif kullanımı yoktu, 17'sinin (%60,7) vardı. Hepatosteatozu olmayan 45 hastanın 8'nin(%17,8) immunsüpresif kullanımı yok, 37'sinin (%82,2) immünsüpresif kullanımı var. Hepatosteatozu olmayanlarda immunsüpresif kullanımı anlamlı oranda yüksek bulundu. (P:0,04) Hepatosteatoz tanılı 28 hastanın 2'si(%7,1) primer FSGS, 26'sı (%92,9) ikincil FSGS tanısı almıştır. Hepatosteatozu olmayan 45 hastanın 27'si (%60) primer FSGS, 18'i (%40) ikincil FSGS tanısı almıştır. Hepatosteatozu olan hastalarda ikincil FSGS oranı, hepatosteatozu olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksektir (P<0,001).

Batın USG ile tespit edilen hepatosteatozun primer ve ikincil FSGS ayrımında sensitivitesi %59,1 %95CI (%43,25-%73,66), spesifitesi %93,1%95CI (77,2%-99,1) saptanmıştır. Ayrıntılı bilgi tablodadır. (*Tablo 9*)

Tablo 9 Primer ve İkincil FSGS ayrımında batın USG ile hepatosteatoz testinin tanıdaki performans analizi

	Değer	*95% CI*
Sensitivite	%59,1	%43,25-73,66
Spesifite	%93,1	%77,23-99,15
Pozitif olabilirlik oranı	8,57	2,2-33,37
Negatif olabilirlik oranı	0,44	0,3-0,64
Hastalık prevelansı	%60,27	%48,14-71,55
Pozitif prediktif değer	%92,86	%76,95-98,06
Negatif prediktif değer	%60	%50,92-68,44
Doğruluk	%72,6	%60,91-82,39

Primer ve İkincil FSGS ayrımında batın USG ile hepatosteatoz testinin tanıdaki performans analizi ROC eğrisi ile de değerlendirilmiştir.



Şekil 6 ROC Eğrisi

- Eğri Altında Kalan Alan (EAA): 0,761

5. TARTIŞMA

FSGS hastalarında böbrek biyopsi örneklerinin elektron mikroskopik inceleme olanağı olmadığında ve ışık mikroskopik incelemede de hiler FSGS gibi spesifik bir varyant bulunmadığında primer ve ikincil FSGS ayrımı daha çok hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına göre yapılabilmektedir. Nefrotik sendromun tüm komponentleri olan hastalarda daha çok primer FSGS düşünülürken, ikincil FSGS hastalarında genellikle hipoalbüminemi ve ödeme rastlanılmamaktadır. Obezitesi olmayan ikincil FSGS hastalarında her zaman altta yatan bir neden bulmak kolay olmamaktadır. Çalışmamızda, hemodinamik FSGS ile NAFLD'ın patofizyolojisi arasında ortak yolaklar olması noktasından hareketle klinik ve laboratuvar bulgularla primer ve ikincil FSGS ayrımı yaptığımız hastalarda NAFLD sıklığını araştırdık. Sonuçta NAFLD sıklığını ikincil FSGS hastalarında primer FSGS hastalarındakine göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Literatürde daha önce bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık.

Buna karşılık dünyada artan KBH ve NAFLD prevalansı nedeni ile NAFLD'ın kronik böbrek hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olabileceği hipotezini araştıran çalışmalar yapılmıştır. [68] Birkaç kesitsel çalışmada NAFLD hastalarında KBH ya da proteinüri/mikroalbuminemi prevalansı, NAFLD olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.[23,26,93-99] NAFLD hastalarında KBH prevalansı %20-55 arasında iken NAFLD olmayan hastalarda %5-35 arasındadır.[23] Gerçekten NAFLD ile KBH arasında yaş, cinsiyet, BMI, HT, DM gibi risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki bulunmaktadır.[26,68,95,99] Hem kesitsel hem longitudinal çalışmaları içeren bir meta-analiz çalışmasına göre [25]NAFLD 2 kat artmış KBH prevalansı ile ilişkilidir (HR:2,12,%95CI 1,69-2,66). Aynı meta-analiz çalışmasında NAFLD KBH insidansında %80 risk artışı ile ilişkilidir (HR:1,79 %95CI 1,65-1,95). Bu çalışmaya evre 1 ve 2 KBH hastaları da dahil edilmiştir.[25] Sadece longitudinal çalışmaları içeren başka bir meta-analiz çalışmasında ise[69] serum GGT, FLI indeks, ya da USG ile tanımlanan NAFLD varlığı, %40 artmış KBH insidansı ile ilişkilidir (HR:1,79 %95 CI 1,65-1,95). Bu çalışmaya ise yalnızca evre 3-5 KBH hastaları dahil edilmiştir.[69] Bu çalışmanın alt analizlerinde sadece USG ile tanı alan NAFLD hastalarındaki sonuçlar diğer kriterler ile tanı alanlarla tutarlılık göstermiştir.[69]Çalışmamızda ise primer FSGS

ve ikincil FSGS'li hastalarda hepatosteatoz prevalansına bakıldı ve primer FSGS tanılı 2 (%6,9) hastada hepatosteatoz saptanırken ikincil FSGS tanılı 26 (%59,1) hastada hepatosteatoz saptandı (P <0.0001). İkincil FSGS hastalarındaki hepatosteatoz oranı toplumda görülen %20-30 olan hepatosteatoz oranından da yüksektir.[19,20] Bu sonuç NAFLD KBH arasındaki ilişki de göze alındığında NAFLD'ın ikincil FSGS rastlantısal olmayan bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

KBH insidansı NAFLD şiddetlendikçe artmaktadır.[25,69] Randomize kontrollü bir çalışmanın post-hoc analizinde biyopsi ile kanıtlanmış NASH tanısı alan 261 hastadan oluşan kohortta bir yıllık yaşam tarzı değişikliği ile NAFLD histolojisinde düzelme görülmüştür ve bu düzelme böbrek fonksiyonlarında düzelme ile ilişkilidir.[100] Bu çalışma da NAFLD şiddeti ile KBH ilişkisini desteklemektedir

NAFLD'ın uzun dönem takip çalışmalarında hem KVH ilişkili mortalite hem de tüm nedenlere bağlı mortalitenin arttığı rapor edilmiştir.[21,66,67] Bu durum NAFLD'nin multisistemik bir hastalık olabileceğini düşündürmüştür ve yapılan çalışmalarda NAFLD'ın siroz gelişimi, metabolik sendrom, KVH, tip 2 DM gelişimi , kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[25,66,68] Kardiyovasküler hastalıklar ile olan ilişki metabolik sendromdan ve bilinen risk faktörlerinden bağımsızdır.[66] İki meta-analiz çalışmasına göre NAFLD'IN varlığı ve şiddeti diyabet, obezite ve insülin rezistansından bağımsız olarak artmış KBH prevalansı , insidansı ve şiddeti ile ilişkilidir.[25,69]

NAFLD ve KBH arasındaki ilişkinin patolojik mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamıştır ve her iki durumun da obezite, insülin rezistansı, tip 2 DM ile ilişkili olması neden sonuç ilişkisini kurmayı zorlaştırmaktadır. [24]

NAFLD ve KBH arasındaki ilişkiden bazı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır.[24] Artmış ve inflame visseral yağ dokusu muhtemelen hem NAFLD hem de KBH hastalığının kaynağı olabilir. Burada karaciğer hem bir hedef hem de böbrek hastalığını arttırıcı mediatörlerin önemli bir kaynağı olarak kabul edilmektedir.[24] İnflame adipoz doku tarafından salınan serbest yağ asitleri ve proinflamatuar adipositokinler sistemik insülin rezistansına yol açarken [70,101] NAFLD'da da karaciğer tarafından sentezlenen hepatokinler insülin rezistansını attırabilmektedir.[82] Ek olarak

NASH'te karaciğerde artan NF-κB yolak aktivasyonu ile sistemik kronik inflamasyonu arttırarak [102] böbrek hastalığının progresyonunda rol oynayabilir.[24]

NAFLD veya NASH HT, inflamasyon, oksidatif stres, hiperkoagulibite, hipofibrinolizis, disglisemi, insülin rezistansı ve aterojenik dislipidemi etkileriyle KBH gelişimini ve ilerlemesine neden olabileceği düşünülmektedir. [24] İnsülin rezistansının sempatik sinir sistemini aktive ederek renal hemodinamiyi kötüleştirerek, sodyum retansiyonuna neden olarak ve natriüretik peptit sistem aktivasyonunu azaltarak böbrek hastalığı gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.[77] NAFLD'ın özelliklerinden biri olan aterojenik dislipidemi aterosklerotik damar hastalığı ile ilişkilidir ve bu durumda renal endotel disfonksiyonuna ve renovasküler hasara yol açabilir.[76] NAFLD'da artmış olarak bulunan ve renin anjiotensin sisteminin bileşenlerinden olan anjiotensin 2'nin oksidatif stresi arttırmak, hipertansiyon etiyolojinde rol oynamak, aterosklerozu hızlandırmak gibi mekanizmalarla KVH ve KBH gelişimine etkisi olabileceği düşünülmektedir.[79]

Adiponektin plazma düzeyi karaciğerden salgılanan fetuin-A tarafından regüle edilir ve seviyeleri NAFLD'da normale göre azalmıştır ve aynı zamanda NAFLD şiddeti ile ters orantılıdır.[80,81]Karaciğer, böbrek ve yağ arasındaki adiponektin ve fetuin A ile olan etkileşimin KBH ve NAFLD'a neden olabileceği ileri sürülmektedir.[82]

Çalışmamızda ikincil FSGS olarak kabul edilen hastalarında USG ile tanımlanan NAFLD sıklığının yüksek olması yukarıda bahsedilen mekanizmalarla ilişkili olabilir. NAFLD hastalarında KBH sık olduğu bildirilmişse de bu hastalarda böbrek biyopsi sonuçları rapor edilmemiştir. Çalışmamamızın sonuçları ışığında bu hastalardan en azından bazılarında altta yatan böbrek hastalığının ikincil FSGS olabileceğini düşünmekteyiz.

Obezite ilişkili glomerülopati (ORG) iyi bilinmektedir ve proteinüri, glomerülomegali, renal fonksiyon kaybı ve progresif glomerüloskleroz ile seyretmektedir.[103] Yapılan çalışmalarda ORG'nin FSGS'nin yavaş gidişli bir formu olduğu desteklenmiştir ve en çok perihiler varyant ilişkili bulunmuştur.[1,14] Obezite aynı zamanda diğer kronik böbrek hastalıkları ve son dönem böbrek yetmezliği için de bağımsız bir risk faktörüdür.[103] Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde perihiler FSGS varyantı bulunmuyordu ve ikincil FSGS hastalarının sadece %27'si

obezdi. NAFLD sıklığı obez olanlarda olmayanlara göre daha yüksek değildi (%60). Dolayısıyla karaciğer yağlanması ile hemodinamik FSGS ilişkisinin ortak noktasının sadece obezite olduğunu söylemek güçtür. Zaten metabolik sendrom tanımlaması içerisinde obezite değil bel çevresi ölçümü bulunmaktadır. İntraabdominal yağ dokusunun artması için obezite şart değildir zayıf kişilerde de varlığı gösterilmiştir.[104] Çalışmamız retrospektif türde bir çalışma olduğu için maalesef hastalarımızın bel çevresi ölçümleri yoktu ve yine insülin direnci gibi parametreler değerlendirilemedi.

Nefrotik sendrom olan hastalarda LDL-K ve trigliserit değerlerinin yüksek ve HDL-K ise düşük, normal veya yüksek olabilmektedir.[105,106] Çalışmamızda primer FSGS hastalarının başvuru anındaki LDL-K, HDL-K ve trigliserit değerleri, ikincil FSGS hastalarına göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ve bu sonuç sürpriz değildir. (P<0,0001; P:0,049; P:0,001).

FSGS'de prognoz yapılan çalışmalara göre parsiyal ya da komplet remisyonla ve histopatolojik sınıflandırma ile ilişkilidir.[15,16,41] İkincil FSGS'nin prognozu primer FSGS'den iyidir ve bu durum ikincil FSGS'de kan basıncı kontrolü ve ACE inhibitörleri ya da ARB kullanımı ile elde edilen yüksek remisyon oranlarına bağlanmaktadır.[28] Bizim çalışmamızda, ikincil FSGS hastalarının primer FSGS hastalarına göre son serum albümin değeri daha yüksek (p<0,01), son 24 saatlik idrarda protein değeri ise daha düşüktür (p:0,03) ve bulgularımız literatürle uyumlu olarak ikincil FSGS'de iyi prognozu göstermektedir.

Çalışmamızda karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için tek veri olarak USG kullanılmıştır. Hastaların ast, alt değerleri olmasına karşıık karaciğer yağlanması ile ilişkisi iyi bilinen GGT verilerine tüm hastalarda ulaşamadık. Yine karaciğer yağlanması tanısında kullanılan transient elastografi,FLT indexi veya altın standart olan karaciğer biyopsisi değerlendirilemedi. Bununla birlikte daha önce yapılan çalışmalarda sadece USG ile tanı konulan NAFLD ile KBH ilişkisinin sonuçları diğer metotlarla tanı alan NAFLD KBH ilişkisi arasında fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız retrospektif tarzda olup nispeten az sayıda hasta içermektedir. Yukarda bahsedildiği gibi ikincil FSGS'de NAFLD sıklığının artmış olmasından sorumlu olası mekanizmaları gösterebilmek için yapılabilecek bazı bel çevresi, insülin direnci gibi klinik ve laboratuvar parametre

verilerini elde edemedik. Yine primer ve ikincil FSGS kesin ayrımında yardımcı olacak böbrek biyopsi örneklerinin elektron mikroskopik incelemeleri yoktu ve bu ayrım diğer klinik ve patolojik bulgulara göre yapıldı. Yine metabolik sendrom, NAFLD ve hemodinamik FSGS ile ilişkili olduğu bilinen obstrüktif uyku apnesi varlığı değerlendirilemedi.

6.SONUÇ

Çalışmamızda ikincil FSGS tanılı hastalarda karaciğer yağlanmasının primer FSGS hastalarına göre daha sık görüldüğü bulunmuştur. Bu sonuç NAFLD KBH arasındaki ilişki de göze alındığında NAFLD'ın ikincil FSGS ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Primer ve ikincil FSGS ayrımı hem elektron mikroskopuna ulaşım zorluğu hem de bilinen bir biyomarker olmaması nedenleri ile güç olabilmektedir. Karaciğer yağlanmasının varlığı hemodinamik FSGS in bilinen nedenlerinin (obezite, uyku apnesi) olmadığı veya gösterilemediği durumlarda diğer bulguların yanında ayırıcı tanıya yardımcı olarak dikkate alınabilir. Bununla birlikte bu konuda daha çok sayıda hasta içeren ve altta yatan olası mekanizmaları araştıran prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

7.KAYNAKLAR

1. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2004;43:368-82.
2. Sethi S, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. Nephrology Dialysis Transplantation 2015;30:375-84.
3. Sim JJ, Batech M, Hever A, et al. Distribution of Biopsy-Proven Presumed Primary Glomerulonephropathies in 2000-2011 Among a Racially and Ethnically Diverse US Population. American Journal of Kidney Diseases 2016;68:533-44.
4. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, et al. Changing Incidence of Glomerular Disease in Olmsted County, Minnesota: A 30-Year Renal Biopsy Study. 2006;1:483-7.
5. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. American Journal of Kidney Diseases 2017;69:A7-A8.
6. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating Permeability Factors in Idiopathic Nephrotic Syndrome and Focal Segmental Glomerulosclerosis. 2010.
7. Kachurina N, Chung CF, Benderoff E, et al. Novel unbiased assay for circulating podocyte-toxic factors associated with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. American journal of physiology Renal physiology 2016;310:F1148-56.
8. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2012;23:1769-76.
9. Straatmann C, Kallash M, Killackey M, et al. Success with plasmapheresis treatment for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients. Pediatric transplantation 2014;18:29-34.
10. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. Physiological reviews 1979;59:137-64.
11. Rennke HG, Klein PS. Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1989;13:443-56.
12. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2017;12:502-17.
13. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2018;29:759-74.
14. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. Kidney international 2001;59:1498-509.
15. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2004;15:2169-77.
16. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. Kidney international 2006;69:920-6.
17. Praga M, Morales E, Herrero JC, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1999;33:52-8.

18. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, et al. The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. Mayo Clinic Proceedings 2017;92:1772-81.
19. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nature reviews Gastroenterology & hepatology 2018;15:11-20.
20. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. 2016;64:73-84.
21. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005;129:113-21.
22. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. The New England journal of medicine 2010;363:1341-50.
23. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2010;5:2166-71.
24. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2014;64:638-52.
25. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS medicine 2014;11:e1001680.
26. Yasui K, Sumida Y, Mori Y, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. Metabolism: clinical and experimental 2011;60:735-9.
27. McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrology Dialysis Transplantation 2011;26:414-30.
28. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. 2011;365:2398-411.
29. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. The New England journal of medicine 2006;354:1387-401.
30. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. Kidney international 2007;71:1205-14.
31. Wei C, Hindi SE, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. Nature medicine 2011;17:952-60.
32. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: An in-depth review. 2010;14:314-25.
33. Buscher AK, Beck BB, Melk A, et al. Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2016;11:245-53.
34. Yu H, Artomov M, Brahler S, et al. A role for genetic susceptibility in sporadic focal segmental glomerulosclerosis. The Journal of clinical investigation 2016;126:1067-78.
35. Parsa A, Kao WH, Xie D, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. The New England journal of medicine 2013;369:2183-96.
36. Rood IM, Deegens JK, Wetzels JF. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012;27:882-90.

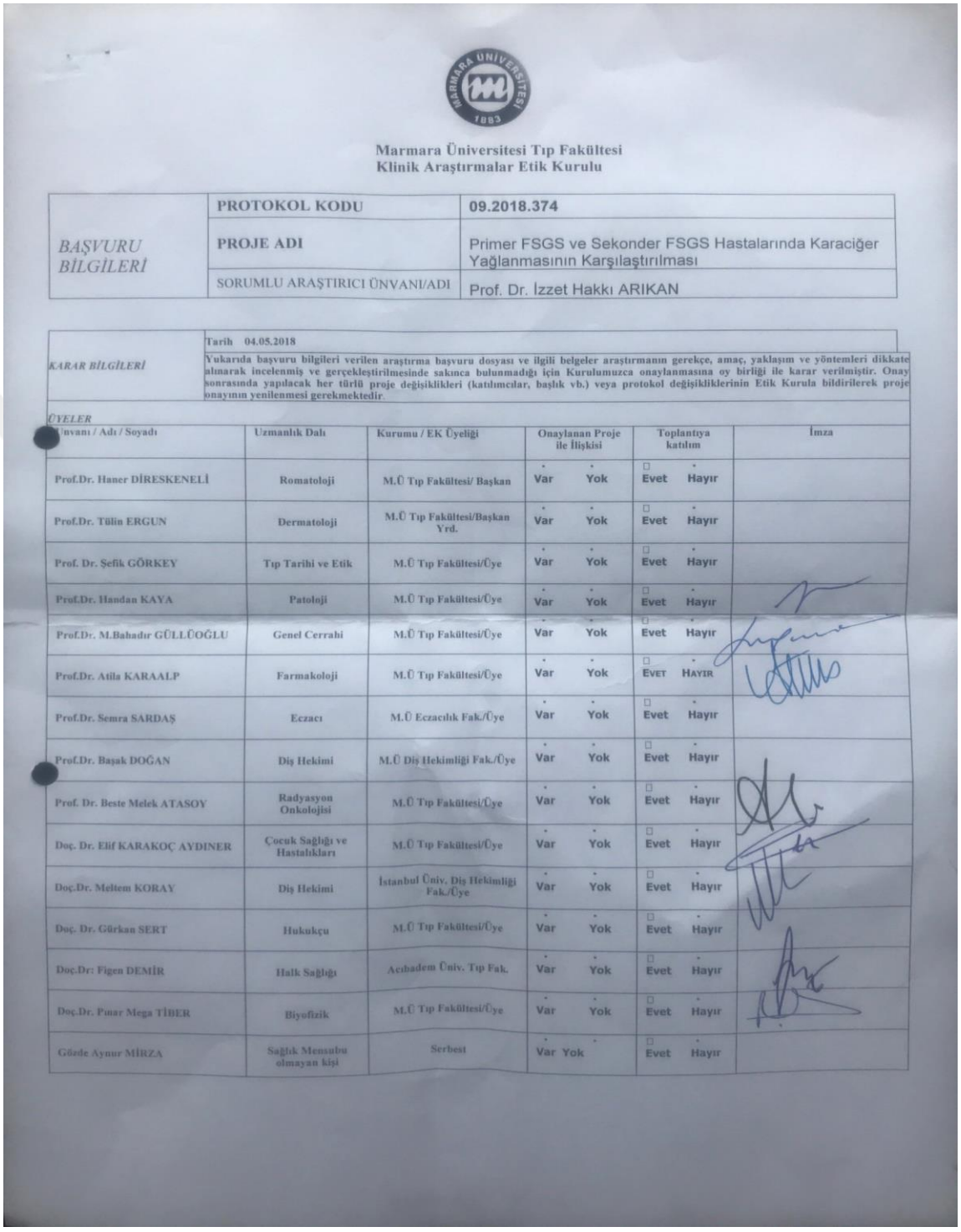
37. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2000;11:2079-87.
38. Chandra P, Kopp JB. Viruses and collapsing glomerulopathy: a brief critical review. Clinical kidney journal 2013;6:1-5.
39. Stokes MB, D'Agati VD. Morphologic variants of focal segmental glomerulosclerosis and their significance. Advances in chronic kidney disease 2014;21:400-7.
40. Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D'Agati V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. Kidney international 1996;50:1734-46.
41. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. Kidney international 2006;70:1783-92.
42. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2013;8:399-406.
43. 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 international 2004;65:1690-702.
44. Nada R, Kharbanda JK, Bhatti A, Minz RW, Sakhuja V, Joshi K. Primary focal segmental glomerulosclerosis in adults: is the Indian cohort different? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2009;24:3701-7.
45. Taneda S, Honda K, Uchida K, et al. Histological heterogeneity of glomerular segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. International Urology and Nephrology 2012;44:183-96.
46. Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JF. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population--epidemiology and outcome. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008;23:186-92.
47. Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF, et al. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. Kidney international 2008;74:1568-76.
48. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2005;16:1061-8.
49. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 2005;98:443-9.
50. Praga M, Borstein B, Andres A, et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1991;17:330-8.
51. Schwartz MM, Evans J, Bain R, Korbet SM. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 1999;10:1900-7.
52. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Clinical Course and Response to Therapy. American Journal of Kidney Diseases 1994;23:773-83.
53. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. Nephrology, dialysis,

transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2004;19:3062-7.
54. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney international 1999;56:2220-6.
55. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Hippokratia 2009;13:9-19.
56. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology (Baltimore, Md) 2006;43:S99-s112.
57. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. 2012;55:2005-23.
58. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. 2018;38:47-51.
59. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. 2011;34:274-85.
60. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes. 2008;48:792-8.
61. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clinics in liver disease 2007;11:1-16, vii.
62. Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Lonardo A. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features.: Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, alanine aminotransferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology 2016;46:1074-87.
63. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. J Hepatol 2013;58:1007-19.
64. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology (Baltimore, Md) 2011;54:1082-90.
65. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. J Hepatol 2013;59:859-71.
66. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Annals of medicine 2011;43:617-49.
67. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology (Baltimore, Md) 2006;44:865-73.
68. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology (Baltimore, Md) 2014;59:1174-97.
69. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Metabolism: clinical and experimental 2018;79:64-76.
70. Byrne CD. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2012;29:1098-107.

71. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. Gastroenterology 2007;132:2169-80.
72. Musso G, Cassader M, Cohney S, et al. Fatty Liver and Chronic Kidney Disease: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. Diabetes care 2016;39:1830-45.
73. Dong Y, Gao G, Fan H, Li S, Li X, Liu W. Activation of the Liver X Receptor by Agonist TO901317 Improves Hepatic Insulin Resistance via Suppressing Reactive Oxygen Species and JNK Pathway. PLOS ONE 2015;10:e0124778.
74. Sabio G, Das M, Mora A, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. Science (New York, NY) 2008;322:1539-43.
75. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol 2015;62:S47-64.
76. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. Nature reviews Nephrology 2017;13:297-310.
77. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. American journal of physiology Renal physiology 2016;311:F1087-f108.
78. Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Progress in lipid research 2013;52:175-91.
79. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. The Medical clinics of North America 2017;101:129-37.
80. Moschen AR, Wieser V, Tilg H. Adiponectin: key player in the adipose tissue-liver crosstalk. Current medicinal chemistry 2012;19:5467-73.
81. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clinical endocrinology 2006;64:679-83.
82. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2010;21:406-12.
83. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. 2018;67:328-57.
84. Kleiner DE, Makhlouf HR. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. Clinics in liver disease 2016;20:293-312.
85. Hannah WN, Jr., Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Digestive diseases and sciences 2016;61:1365-74.
86. Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, et al. Total body weight loss of >/= 10 % is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Digestive diseases and sciences 2015;60:1024-30.
87. Younossi ZM, Loomba R, Rinella ME, et al. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. 2018;68:361-71.
88. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Alimentary pharmacology & therapeutics 2012;35:66-75.
89. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. JAMA internal medicine 2017;177:633-40.
90. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2013;144:323-32.

91. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2017;15:1521-30.e8.
92. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. Gut 2015;64:830-41.
93. Targher G, Kendrick J, Smits G, Chonchol M. Relationship between serum gamma-glutamyltransferase and chronic kidney disease in the United States adult population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2006. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2010;20:583-90.
94. Yilmaz Y, Alahdab YO, Yonal O, et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. Metabolism: clinical and experimental 2010;59:1327-30.
95. Targher G, Bertolini L, Chonchol M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. Diabetologia 2010;53:1341-8.
96. Hwang ST, Cho YK, Yun JW, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes. Internal medicine journal 2010;40:437-42.
97. Sirota JC, McFann K, Targher G, Chonchol M, Jalal DI. Association between nonalcoholic liver disease and chronic kidney disease: an ultrasound analysis from NHANES 1988-1994. American journal of nephrology 2012;36:466-71.
98. Li G, Shi W, Hug H, Chen Y, Liu L, Yin D. Nonalcoholic fatty liver disease associated with impairment of kidney function in nondiabetes population. Biochemia medica 2012;22:92-9.
99. Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Trombetta M, Bonora E. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with Type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2012;29:220-6.
100. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Friedman SL, et al. Improvement in liver histology due to lifestyle modification is independently associated with improved kidney function in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Alimentary pharmacology & therapeutics 2017;45:332-44.
101. Targher G, Byrne CD. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2013;98:483-95.
102. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology (Baltimore, Md) 2010;52:1836-46.
103. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. Nature reviews Nephrology 2016;12:453-71.
104. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations : distinct metabolic effects of two fat compartments. Diabetes 2002;51:1005-15.
105. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. Kidney international 2016;90:41-52.
106. Kronenberg F. Dyslipidemia and nephrotic syndrome: recent advances. Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 2005;15:195-203.

EK-1 Etik Kurul Onay Yazısı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.374
	PROJE ADI	Primer FSGS ve Sekonder FSGS Hastalarında Karaciğer Yağlanmasının Karşılaştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. İzzet Hakkı ARIKAN

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 04.05.2018 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	

EK-2 ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı: Nuriye Hale Erbatur
2. Doğum Tarihi: 15.11.1988
3. Unvanı: Araştırma görevlisi doktor
4. E-Posta: erbaturhale@gmail.com
5. Telefon: 05374671988
6. Öğrenim Durumu:

Derece	Alan	Kurum	Yıl
Ilköğretim	8 yıl	Örnekal İlköğretim Okulu	2009
Lise		Hüseyin Avni Sözen Anadolu Lisesi	2013
Lisans	Tıp Fakültesi	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	2013
Tıpta Uzmanlık	İç Hastalıkları	İstanbul Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	2014 -2015 2016-

7.Görevler

Görev Unvanı	Görev Yeri	YIL
Pratisyen Doktor	İstanbul Beykoz Devlet Hastanesi (zorunlu hizmet)	2013-2014
Asistan Doktor	İstanbul Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	2014-2016
Araştırma Görevlisi	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	2016-