T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PRİMER FOKAL SEGMENTAL GLOMERULOSKLEROZ HASTALARINDA TİP 2 DİYABETES MELLİTUSUN KLİNİK PROGRESYONA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İlhan DOĞAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PRİMER FOKAL SEGMENTAL GLOMERULOSKLEROZ HASTALARINDA TİP 2 DİYABETES MELLİTUSUN KLİNİK PROGRESYONA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İlhan DOĞAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Hekimlik sanatının icrasını öğrendiğim, tıp nosyonunu kazandığım Abant İzzet Baysal Üniversittesi Tıp Fakültesi'ndeki değerli hocalarıma,

İhtisasım boyunca engin bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım, her daim kendime emsal aldığım ve hiçbir zaman yardımını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK'e,

İhtisasım boyunca bilgi tecrübelerini bize her daim aktaran kıymetli hocalarım Eğit. Gör. Fatih BORLU, Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL, Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ, Prof. Dr. Hüseyin ALKIM, Prof. Dr. Canan ALKIM, Prof. Dr. Elbis AHBAP, Prof Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK, Doç Dr. İlker ŞEN, Doç. Dr. Muhammet Masum CANAT, Doç Dr. Tamer SAKACI, Doç. Dr. Elmas KESKİN, Doç. Dr. Aslıhan ÇALIM, Doç. Dr. Rümeysa Selvinaz EROL, Uzm. Dr. Çiğdem ERSOY, Uzm. Dr. Ayda DAMAR, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER, Uzm Dr. Esra ÇİL ŞEN, Uzm. Dr. Emrullah ERDEM, Uzm. Dr. Cemal Fırat SUBAŞI, Uzm. Dr. Emrah Erkan MAZI'ya,

Bugüne kadar her daim yanımda olan ve bana her şartta destek olan sevgili anne ve babama

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlhan DOĞAN

İstanbul/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **v**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vi**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. FOKAL SEGMENTAL GLOMERULOSKLEROZ 2

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji 2

2.1.2. Klinik Bulgular 2

2.1.3. Fizyopatoloji 3

2.1.3.1. Dolaşımal Faktörler 3

2.1.3.2. Genetik Hasar Mekanizması 4

2.1.3.3. İlaçlar 4

2.1.3.4. Hemodinamik Faktörler 4

2.1.4. Histopatoloji 4

2.1.4.1. NOS (Not Otherwise Specified) 5

2.1.4.2. Perihiler 5

2.1.4.3. Tip 6

2.1.4.4. Sellüler 6

2.1.4.5. Kollapsing 7

2.1.5. Tedavi 7

2.1.5.1. Konservatif Tedavi 7
2.1.5.2. İmmünsüpresif Tedavi 8
2.1.5.3. Diğer Tedaviler 8
2.2. DİYABETES MELLİTUS 8
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji 8
2.2.2. Klinik Semptomlar ve Tanı Kriterleri 9
2.2.3. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması 9
2.2.4. Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları 10
2.2.4.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA) 10
2.2.4.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD) 10
2.2.4.3. Hipoglisemi 11
2.2.4.4. Laktik Asidoz 11
2.2.5. Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları 11
2.2.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar 11
2.2.5.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar 11
2.2.5.2.1. Diyabetik Retinopati 11
2.2.5.2.2. Diyabetik Nefropati 12
2.2.5.2.3. Diyabetik Nöropati 12
2.2.6. Tedavi 12
2.2.6.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri 12
2.2.6.2. İnsülin Dışı İlaçlar 12
2.2.6.3. İnsülinler 13
3. GEREÇ VE YÖNTEM 15
3.1. ÇALIŞMANIN ŞEKLİ 15
3.2. ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ 15
3.3. ÇALIŞMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ 15
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE ANALİZİ 16

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 18

4. BULGULAR 20

5. TARTIŞMA 32

6. SONUÇ 38

7. KAYNAKÇA 39

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. FSGS'li hastaların temel özelliklerinin ve tedavi sonuçlarının Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi 21

Tablo 2. FSGS'li hastaların bazal laboratuvar değerlerinin Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi..... 22

Tablo 3. FSGS'li hastaların klinik ve laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi..... 22

Tablo 4. Hastaların biyopsi sonuçlarının Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi 23

Tablo 5. Hastaların laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi 24

Tablo 6. Hastaların tedavi öncesi laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi..... 25

Tablo 7. FSGS'li hastaların tekrarlanan laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi..... 26

Tablo 8. Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastaların ortalama sağkalım sürelerinin karşılaştırılması 28

Tablo 9. Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastaların 1. 3. 5. ve 10. yıllardaki sağkalım 29

Tablo 10. Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastaların ortalama renal sonlanım sürelerinin karşılaştırılması 30

Tablo 11. Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastaların 1. 3. 5. ve 10. yılardaki renal sağkalım oranları..... 31

Tablo 12. Renal sonlanım ile ilişkili faktörlerin Cox regresyon analizi ile incelenmesi 31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. NOS FSGS. Jone’s boyama 5

Şekil 2. Perihiler FSGS Jones’s boyama 5

Şekil 3. Tip FSGS. Jone’s boyama 6

Şekil 4. Sellüler FSGS. Jone’s boyama 6

Şekil 5. Kollapsing FSGS. Jone’s boyama 7

Şekil 6. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 15

Şekil 7. Hastalarda Tip 2 DM varlığına göre FSGS’li hastaların sağkalımın karşılaştırılması (Log Rank testi; p=0,028) 28

Şekil 8. Hastalarda Tip 2 DM varlığına göre renal sonlanımın karşılaştırılması (Log Rank testi; p=0,081) 30

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-İ : Anjiotensin Converting Enzim İnhibitör

ANA : Antinükleer Antikor

ANCA : Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor

ARB : Anjiotensin 2 Reseptör Blokörü

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemilogy Collobration

eGFR : Estimated Glomerular Filtration Rate

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DPP-4 :Dipeptidil Peptidaz-4

FSGS : Fokal Segmental Glomeruloskleroz

GİP : Gastrik İnhibitör Polipeptid

GLP-1 : Glukoagon Like Peptid-1

HD : Hemodiyaliz

HDL : High Dansiteli Lipoprotein

HHD : Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

HMG-CoA : ß-Hidroksi ß-Metilglutaril-Koenzim A

HT : Hipertansiyon

İFTA : İnterstisyel Fibrozis/Tübüler Atrofi

LDL : Low Dansiteli Lipoprotein

NOS : Not Otherwise Specified

PD : Periton Diyalizi

PG : Plazma Glukozu

RAAS : Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

RRT : Renal Replasman Tedavisi

SGLT2-İ **:** Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörleri

Tip 2 DM **:** Tip 2 Diyabetes Mellitus

TZD **:** Tiazolodinedion

USA **:** Unated States Of America

ÖZET

PRİMER FOKAL SEGMENTAL GLOMERULOSKLEROZ HASTALARINDA TİP 2 DİYABETES MELLİTUSUN KLİNİK PROGRESYONA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), hem çocuklarda hem de erişkinlerde son dönem böbrek yetmezliğinin önemli bir sebebidir. Çalışmamızda Tip 2 diyabetes mellitus (DM)'un primer FSGS hastaları üzerindeki etkilerini klinikopatolojik açıdan kategorize ederek klinik özelliklerini ve sonuçlarını analiz edilmesi planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2004-Ocak 2024 tarihleri arsında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde renal biyopsi ile FSGS tanısı konulmuş 138 primer FSGS hastası üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmadır. Sekonder FSGS etiyolojisi olan (malignite, morbid obezite, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu) hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar Tip 2 DM'u olan primer FSGS hastaları (39) ve Tip 2 DM'u olmayan primer FSGS hastaları (99) olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların takip sonunda tedavi yanıtları Tip 2 DM'u olmayan primer FSGS hastalarında tam remisyon sağlananlar %15,2, kısmi remisyon sağlananlar %72,7, cevapsızlar %12,1 olarak saptandı. Tip 2 DM'u olan primer FSGS hastalarında ise tam remisyon sağlananlar %12,8, kısmı remisyon sağlananlar %71,8, cevapsız olanlar ise %15,4 olarak saptandı. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı(p:0,845).

Çalışmamızda Tip 2 DM'u olmayan FSGS hastalarında renal sonlanım noktasına ulaşan hastalar %24,2, Tip 2 DM'u olan FSGS hastalarında renal sonlanım noktasına ulaşan hastalar %51,3 olarak saptanmış olup Tip 2 DM'u olan FSGS hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu(p:0,002). Gruplara ayırmaksızın renal sonlanım noktasına ulaşan hastalar ise %31,8(44) olarak saptandı.

Çalışmamızda Tip 2 DM'u olmayan FSGS hastalarında ölüm ile sonlanan hastaların oranı %3 Tip 2 DM'u olan FSGS hastalarında ise %15,4 olarak saptanmış olup Tip 2 DM'u olan FSGS hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p:0,024).

Sonuç: Çalışmamızda Tip 2 DM'un varlığının primer FSGS'li hastalarda tedaviye yanıtı değiştirmediğini ancak renal sonlanımı arttırdığını ve hasta sağkalımı azalttığını sapatadık. Bu sebeple klinisyenlerin Tip 2 DM'u olan FSGS'li hastaların takip ve tedavisinde diyabet regülasyonunu sağlamış olması hastaların son dönem böbrek yetmezliği riskini ve mortalite oranlarını azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fokal Segmental Slomerulosklerоz, Diyabetes mellitus, İlerleme, Mortalite

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON CLINICAL PROGRESSION IN PRIMARY FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS PATIENTS

Aim: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a significant cause of end-stage renal disease in both children and adults. In our study, we aimed to categorize the effects of Type 2 diabetes mellitus (DM) on primary FSGS patients from a clinicopathological perspective and to analyze their clinical features and outcomes.

Materials and Methods: Our study is a retrospective analysis conducted on 138 primary FSGS patients diagnosed via renal biopsy at the Nephrology Clinic of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital between January 2004 and January 2024. Patients with secondary FSGS etiology (malignancy, morbid obesity, hepatitis B, and hepatitis C infections) were excluded from the study. The patients were divided into two groups for comparison: primary FSGS patients with Type 2 DM (39) and primary FSGS patients without Type 2 DM (99).

Results: In our study, at the end of the follow-up period, treatment responses in primary FSGS patients without Type 2 DM were as follows: complete remission in 15.2%, partial remission in 72.7%, and no response in 12.1%. In primary FSGS patients with Type 2 DM, complete remission was achieved in 12.8%, partial remission in 71.8%, and no response in 15.4%. No significant difference was found between the two groups (p: 0.845).

In our study, the rate of patients reaching the renal endpoint was 24.2% in FSGS patients without Type 2 DM and 51.3% in FSGS patients with Type 2 DM, which was found to be significantly higher in the latter group (p: 0.002). Regardless of grouping, the overall rate of patients reaching the renal endpoint was 31.8% (44 patients).

In our study, the mortality rate was 3% in FSGS patients without Type 2 DM and 15.4% in FSGS patients with Type 2 DM, which was found to be significantly higher in FSGS patients with Type 2 DM (p: 0.024).

Conclusion: In our study, we found that the presence of Type 2 DM does not alter the treatment response in patients with primary FSGS; however, it increases renal outcomes and decreases patient survival. Therefore, ensuring proper diabetes

regulation in the follow-up and treatment of FSGS patients with Type 2 DM may reduce the risk of end-stage renal disease and mortality rates.

Key Words: Focal Segmental Glomerulosclerosis, Diabetes Mellitus, Progression, Mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), hem çocuklarda hem de erişkinlerde son dönem böbrek yetmezliğinin önemli bir sebebidir(1). Fokal segmental glomeruloskleroz (%19,3) membranöz nefropatiden (%28,8) sonra ülkemizde en sık görülen primer glomerüler hastalıktır(2). Fokal segmental glomeruloskleroz glomerüllerin yarısından azını ve glomerüler yumağın bir kısmını tutan skarlaşma ile karakterize histopatolojik bir tanımlamadır. Bu durum sonucunda podosit hasarı ortaya çıkar ve proteinüriye sebep olur. Bunlar sonucunda nefrotik sendrom gelişir ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir(3).

FSGS tanısı klinik durum, laboratuvar tetkikleri, renal biyopsi ve bazı durumlarda genetik testler ile birlikte konulur. FSGS çok çeşitli etiyolojilere bağlı olarak oluşabilir. Prmer FSGS (idiyopatik) dolaşımsal faktörlere bağlı, sekender FSGS ise genetik hasar, ilaçlar, virüsler, romatolojik hastalıklara ve obeziteye bağlı oluşur. FSGS tedavisi ise genellikle etiyolojik sebeplere bağlı olarak hastaya uygun şekilde düzenlenir(1).

Tip 2 diyabetes mellitus, dünya çapında diyabet vakalarının %90'ınından fazlasını oluşturan ve hızla artan bir sağlık sorunudur(4). Tip 2 DM, insülin direnci ve yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize edilir(5). Tip 2 DM temelinde, pankreasın insulin üretimindeki bozukluklar ve insüline duyarlı dokuların insüline yanıt vermemesi yatmaktadır(6). Bu durum uzun dönemde hastalar üzerinde mikravasküler ve makrovaküler komplikasyonlara sebep olmaktadır(7).

Bu sebeple çalışmamızda FSGS'li hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi gibi demografik verilerini inceledik. Ayrıca Tip 2 DM varlığında FSGS'li hastaların klinik bulgularını, laboratuvar sonuçlarını, tedavi yanıtlarını, renal biyopsi sonuçlarını, son dönem böbrek yetmezliği gelişim risklerini ve mortalite sonuçlarını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FOKAL SEGMENTAL GLOMERULOSKLEROZ

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Fokal segmental glomerulosklerоz, renal biyopside glomerüllerin yarısından azını(fokal) tutan ve glomerüllerin bir kısmını(segmental) etkileyen skarlaşma ile karakterize bir histopatolojik isimlendirmedir(3).

Afrika ırkını içeren çalışmalarda tüm glomerulonefritler arasında %40 oranında olduğu belirtilirken, Avrupa kökenli serilerde %20 oranında olduğu bildirilmektedir. Son çalışmalarda insidansı en çok artan glomerüler hastalıktır. Artışın olası sebepleri obezite ve hipertansiyon gibi küresel hastalıkların olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde ise yaplan renal biyopsilerde membranöz nefropatiden (%28,8) sonra FSGS (%19,3) en sık görülen primer glomerüler hastalık olmuştur(2).

2.1.2. Klinik Bulgular

FSGS podosit hasarına bağlı oluşan ve hastaların yaklaşık 3/2'si 10-15 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine giden ilerleyici bir hastalıktır. Ancak FSGS hastalarında belirlenmiş spesifik bir klinik bulgu veya serolojik bir test yoktur (2).

Hastaların en önemli klinik bulgusu sunbnefrotik veya nefrotik düzeyde olan proteinüridir. Hastaların yaklaşık yarısında tespit edilen mikroskopik hematüri görülür ve tanı anında hastalarda böbrek yetmezliği tablosu olabilir. Ancak hastalarda diğer nefrotik sendrom yapan ve subnefrotik düzeyde proteinüri yapan nedenlerle ayırıcı tanıya girdiği için kesin tanı renal biyopsi ile koyulur(8).

Hastalar etiyolojik açıdan primer (idiyopatik) FSGS ve sekonder FSGS olarak ikiye ayrılabilir (2).

PRIMER FSGS	SEKONDER FSGS
Dolaşımsal Faktörler (suPAR, CFCL1, Anti-CD40)	Genetik (NPHS2, TRPC6, Aktinin-4, Kollajen-4 gen mutasyonu)
	Viral (HIV-1, Parvovirüs-B19, Hepatit C, CMV, EBV)
	Adaptif Değişikler (Morbid obezite, üreter reflüsü orak hücreli anemisoliter böbrek, düşük doğum ağırlığı)
	İlaçlar (İnterferon, pamidronat, lityum, NSAİİ)

2.1.3. Fizyopatoloji

Glomerüler filtrasyon bariyeri podosit, endotel ve bazal membran olup genellikle podosit hasarında nefrotik düzeyde proteinüri ve hafif hematüri olur. Podositlerin immünolojik, çevresel ve genetik kaynaklı hasarında hasar derecesine göre ayaksı çıkıntılarda düzleşme mezenkimal değişim, otofaji, apoptoz ve bazal membrandan kopma şeklinde değişimler oluşur(2).

2.1.3.1. Dolaşımal Faktörler

Bazı dolaşımsal faktörler ve bunların ekspresyonuna sebep olan immünolojik faktörler FSGS'ye sebep olduğu düşünülse de kanıtlanmış bir belirteç henüz yoktur. Bunlardan en çok bilinenler ürokinaz plazminojen aktivatör yüzey reseptör(uPAR), Cardiotrophin Like Cytokine Faktör 1 (CLCF1) ve Anti-CD40'tır(2).

uPAR bir membran proteini olup, plazminojen ve podositlerin bazal membrana tutunmasını sağlayan vitronektin ve integrine bağlanır. Dolaşımda bulunan formuna suPAR denir. Yapılan hayvan deneylerinde suPAR enjekte edilen farelerin podosit ayaksı çıkıntılarında düzleşme, mezengial genişleme ve klasik FSGS bulguları saptanmıştır. Bununla birlikte insanlarda yapılan çalışmalarda ise akut faz reaktanı olarak sekonder FSGS ve renal yetmezlikte de arttığı görülmesi üzerine FSGS fizyopatolojisindeki yeri tekrar tartışılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda renal transplant sonrası nüks olan hastalarda tespit edilen Anti-CD40 antikorlarının suPAR ile birlikte farelere enjekte edilmesi ile patolojik değişikler ve protein kaçağın belirgin hale geldiği gözlemlenmiştir(2).

CLCF1 renal transplant sonrası nüks olan hastalarda 100 kat yüksek bulunmuştur. Ancak CLCF1 inhibitörü olan galaktoz infüzyonu sonrası nüksü engellemede etkünliği gösterilememiştir(2).

2.1.3.2. Genetik Hasar Mekanizması

Glomerül içerisinde podositler; ana gövde, ana gövdeden çıkan primer uzantılar, primer uzantılardan çıkan ayaksı çıkıntılardan oluşur. Bunlar arasında bağlantı oluşturan slit diyafram bulunur. En sık olarak bu yapıların iskeletini oluşturan podosin, nephrin, CD2 ilişkili protein, katyon proteini olan TRPC6 ve ACTN geni tarafından kodlanan alfa-aktinin 4 proteini ve kollajen 4 (Alport sendromu) gibi birçok protein mevcuttur. Bunları kodlayan genlerde olan mutasyonlar histopatolojik olarak FSGS'ye sebep olur(2).

2.1.3.3. İlaçlar

İlaçlar genel olarak direkt podosit hasarı ile veya iskemiye sekonder olarak podosit hasarı yapabilirler veya bifosfonatlar gibi podositlerdeki aktin filaman inhibisyonu yaparak podositopati yapabilirler. Kalsinörin inhibitörleri nefrotoksisitesi sonucu gelişen iskeminin kollapsing FSGS'ye sebep olduğu bildirilmiştir. Anabolik steroidler podosit hasarı ile FSGS'ye sebep olmaktadır. Eroin ve interferon ise mTOR yolağı üzerinden FSGS'ye sebep olmaktadır(2).

2.1.3.4. Hemodinamik Faktörler

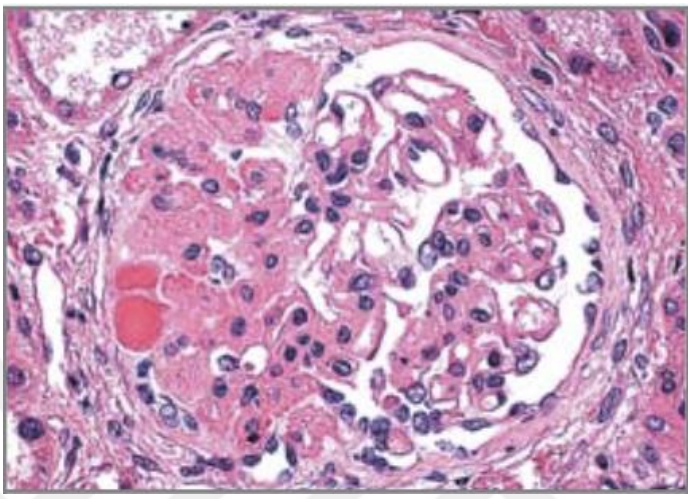
Glomerüler yapının sayısal olarak (tek böbrek) veya yapısal olarak (oarak hücreli anemi, reflü nefropatisi) hemodinamik değişikliklere duyarlı hale geldiği durumlar veya bunlardan bağımsız olarak glomerüler ağ üzereinde hiperfiltrasyon (proteinden zengin diyet), hipertansiyona sebep olan tüm durumlar FSGS'ye sebep olabilirler(2).

2.1.4. Histopatoloji

FSGS'nin segmental tutulum yeri, glomerül içi sellülarite artışı veya kapiller kollaps derecesine göre geliştirmiş olduğu 5 alt histopatolojik tip mevcuttur(9).

2.1.4.1. NOS (Not Otherwise Specified)

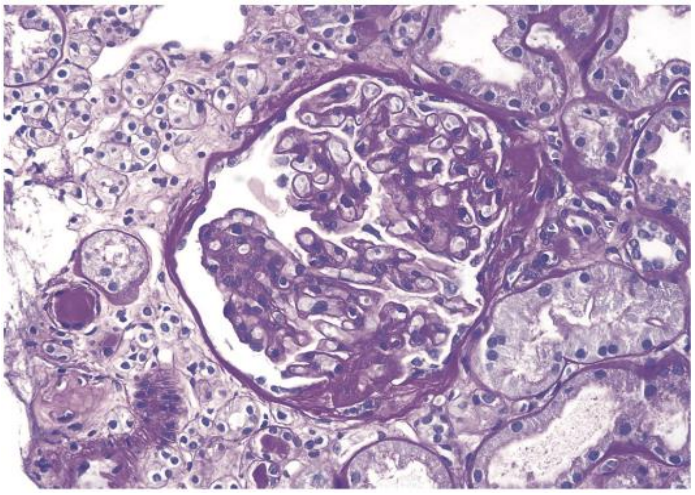
En sık görülen histopatolojik formudur. Primer ve sekonder FSGS nedenleri sonucunda nefrotik veya subnefrotik düzeyde proteinüri ile prezente olabilir. NOS tanısı koyulması için diğer varyantların ekartasyonu gerekir(9).



Şekil 1. NOS FSGS

2.1.4.2. Perihiler

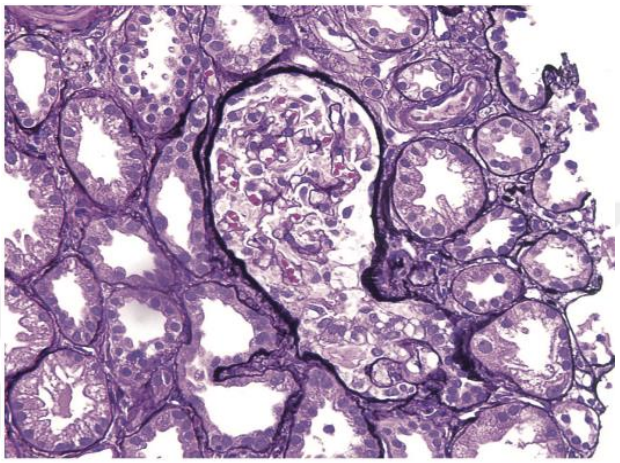
Genelde subnefrotik proteinürü ve sıklıkla normal albümin düzeyleri mevcuttur. Genellikle hemodinamik (obezite, reflü nefropatisi, orak hücreli anemi) değişikliklere bağlı oluşurlar. Histopatolojik olarak ise glomerüllerin çoğunu etkileyen perihiler hyalinoz ve skleroz, elektron mikroskobisinde ayaksı çıkıntılarda hafif düzleşme ile karakterizedir(9).



Şekil 2. Perihiler FSGS

2.1.4.3. Tip

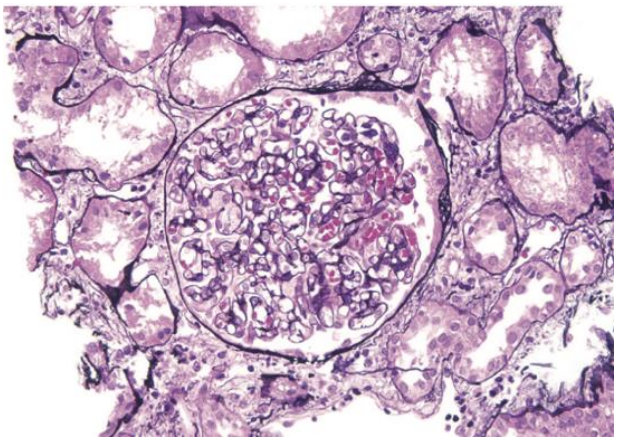
İmmünolojik veya dolaşımsal faktörlere bağlı podosit hasarı sonucu ani başlayan nefrotik sendrom tablosu ile prezente olur. Steroide yanıt veren formlarında prognoz iyi seyirlidir. Histopatolojik olarak ise glomerülerde proksimal tübülün başladığı alanda skleroz ve elektron mikroskobisinde ayaksı çıkıntılarda düzleşme görülür(9).



Şekil 3. Tip FSGS

2.1.4.4. Sellüler

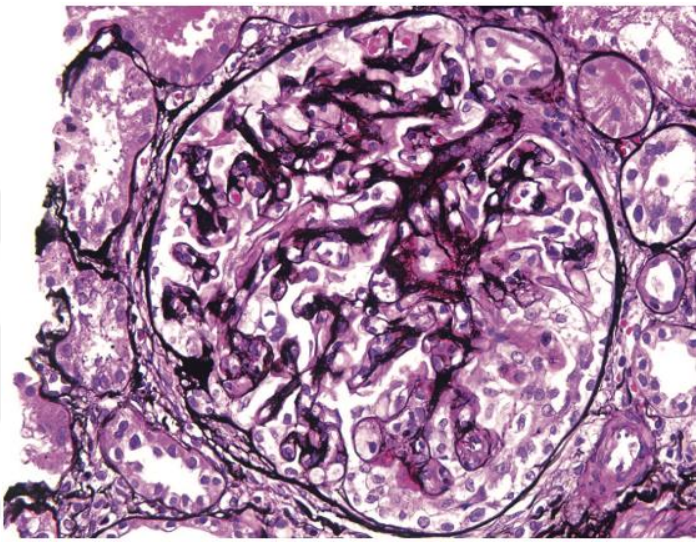
İmmünolojik veya dolaşımsal faktörlere bağlı olarak podosit hasarı sonucu genellikle nefrotik sendrom ile prezente olurlar. Histopatolojik olarak ise endokapiller hipersellülarite, köpük hücreleri, infiltran lökositler, pariyetal epitel hücrelerinde hiperplazi içeren segmental lezyon ve elektron mikroskobisinde ayaksı çıkıntılarda belirgin düzleşme görülür(9).



Şekil 4. Sellüler FSGS

2.1.4.5. Kollapsing

Virüsler (HIV), ilaçlar (pamidronat) ve iskemik podosit hasarı sonucu ciddi nefrotik sendrom ile prezente olurlar. Hastaların tedavi yanıtı kötüdür. Genellikle böbrek fonksiyonları hızla kötüleşir. Histopatolojik olarak kapiller lümenin obliterasyonu podositlerde hiperplazi ve içlerinde protein damlacıkları oluşan segmental lezyon ve elektron mikroskobisinde podosit ayaksı çıkıntılarda belirgin düzleşme ile karakterizedir(9).



Şekil 5. Kollapsing FSGS

2.1.5. Tedavi

FSGS hastaları tedavi edilmeden önce primer ve sekonder olarak karar sınıflandırılması gerekir. Sekonder FSGS hastalarında etiyolojiye yönelik tedavi planlanlanır. Primer FSGS hastalarında ise proteinürisi olan hastalarda tam veya kısmi remisyon sağlanarak böbrek fonksiyonlarının uzun vadede korunması amaçlanır(10).

2.1.5.1. Konservatif Tedavi

Hastalarda tuz kısıtlaması yapılarak günde 3-4 gr geçilmemeli. Ayrıca ödemi olan hastlaarda ise loop diüretikleri başta olmak üzere diüretik tedavisi verilmelidir. Hipertansiyonu olan hastalarda da başta RAAS blokerleri olmak üzere efektif olarak tedavi edilmelidir. Kontrendikasyon yok ise proteinürisi olan tüm hastalara RAAS

blokerleri verilmelidir. Hiperlipidemi açısından ise başta HMG coA inhibitörleri başta olmak üzere fibrik asit türevleri ile tedavi edilmelidir(11).

2.1.5.2. İmmünsüpresif Tedavi

FSGS'de konservatif tedaviler ile proteinüri kontrol altına alınamayan hastalarda kontrendikasyon yok ise steroidler kullanılır. Başlıca kullanılan steroid ise prednizon gibi kısa etkili steroidler olup 1 mg/kg/gün dozunda başlanır, maksimum 80 mg/gün olarak verilebilir. Tedavi yanıtına göre ortalama 8 hafta devam edilip sonrasında haftada 5 mg olarak azaltılarak 10 mg dozunda 8-12 aya tamamlanmaya çalışılır. 16 hafta sonunda yanıt alınamayan hastalarda steroid yanıtsız denir(10).

Steroid tolere edemeyen, kontrendike olan veya steroid yanıtsız hastalarda düşük doz steroid ile veya tek olarak kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin A) başlanır. Siklosporin A 2-4 mg/kg/gün dozunda çift doz olarak başlanır. Siklosporin tolere edemeyen hastalarda ise 0,1 mg/kg/gün takrolimus başlanır. Hastalar 6 ay devam ettikten sonra kademeli olarak azaltılarak 1-2 yıla tamamlanır. Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda 3-4 ay içinde kesilir(2).

Steroid ve siklosporin tolere edemeyen veya tedaviye yanıtsız olunan hastalarda mikofenolat mofetil (MMF) veya ritüksimab başlanabilir(10).

2.1.5.3. Diğer Tedaviler

Plazmaferez, renal transplant sonrası tekrarlayan FSGS'de dolaşımsal faktörlerin uzaklaştırılmasında etkili bulunmuştur(10).

2.2. DİYABETES MELLİTUS

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus, pankreas yeterli insulin üretemediğinde veya vücut ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamadığında ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır(12).

2022 yılında 18 yaş ve üstü yetişkinlerin %14'ü diyabetle yaşıyordu. Diyabet 2021'de 1,6 milyon ölümün doğrudan nedeniydi. Ayrıca diyabet 2021 yılında, 530.000

böbrek hastalığı nedeniyle ölüme sebep oldu ve yüksek kan şekeri sevileriyle kardiyovasküler ölümlerin %11'ine sebep oldu(12).

2.2.2. Klinik Semptomlar ve Tanı Kriterleri

Diyabette en sık görülen semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji, halsizlik, ağız kuruluğu, nokturidir. Daha az görülen semptomlar ise bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve kaşıntıdır.

Diyabetes mellitus için güncel literatürde 5 tanı kriteri bulunmaktadir. Diyabet tanısı koymak için semptomları olmayan hastalarda aynı veya farklı bir tetkikle sonucun desteklenmesi gerekir(13).

1. En az 8 saatlik açlık ile bakılan plazma glukozunun 126 mg/dl ve üzerinde olması.
2. Rastgele bakılan plazma gulukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması ve diyabet semptomlarının eşlik etmesi.
3. 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması
4. 75 g OGTT sonrası bakılan 1. saat plazma glukozu 209 mg/dl üzerinde olması
5. HbA1c %6,5 ve üzerinde olması

2.2.3. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

1. Tip 1 Diyabet: Otoimmün nedenlere bağlı olarak pankreas beta hücresi tahribatıyla oluşan ve yetişkinlikte ortaya çıkan gizli otoimmün diyabeti de kapsayan mutlak insulin eksikliği olan diyabet türüdür.
2. Tip 2 Diyabet: İnsülin direnci zemininde oluşan ve ilerleyici insulin sekresyon defekti ile karakterizedir.
3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus: Genellikle gebeliğin 2. veya 3. trimestırında ortaya çıkan ancak genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur.

4. Diğer Spesifik Diyabet Türleri: Monogenik diyabet formları, insülinin etkisindeki defektler, pankreasın ekzokrin doku hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal ajanlar, immün aracılıklı nadir diyabet formları, diyabet ile ilşkili genetik sendromlar ve enfeksiyonlardır(14).

2.2.4. Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları

2.2.4.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

DKA tip 1 diyabetli hastalarda daha sık görülse de tip 2 diyabetli ve gestasyonel diyabeti olan hastalarda da görülebilir. DKA temelinde insulin eksikliiği bulunmaktadır. Hastalar genellikle bulantı, kusma, ağız kuruluğu, karın ağrısı, nefes darlığı ve bilinç bulanıklığı şikayetlerle başvururlar. Hastaların fizik muayanede ise takipne, taşıkardi, deri turgorunda azalma, hipotansiyon, batında hassasiyet, ağızda keton kokusu letarji ve koma görülebilir(15).

Tanıda laboratuvar parameterleri;

- Plazma glukozu>250 mg/dl
- İdrarda keton≥2+
- Kan pH≤7,30
- Serum HCO3≤15 mEq/L

2.2.4.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

HHD temelinde hastalarda su ve elektrolit kaybı olan ve hiperglisemi ile karakterizedir. HHD genellikle tip 2 diyabetli ve ileri yaş hastalarda görülür. Bu hastalarda eşlik eden komorbidite sıklığı dolayısıyla mortalitesi DKA göre daha yüksektir. Hastaların semptomları DKA ile benzerdir. Ancak bulantı ve kusma ketoz olmadığı için daha azdır. Nörolojik bulgular ve nöbet daha sıktır. PG>600 mg/dl ve plazma ozmolaritesi≥320 mOsm/kg olması tanı için yetelidir(15).

2.2.4.3. Hipoglisemi

Amerikan Diyabet Derneğine göre diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırının<70 mg/dL olarak kabul etmektedir. Hipoglisemi semptom ve bulguları ise titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, uyuşma, baş dönmesi, baş ağrısı, konsantre olamama, konuşmada güçlük, halsizlik ve konfüzyondur(13).

2.2.4.4. Laktik Asidoz

Laktik asidoz, genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanalarda görülen, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımmının yetersizliğindan kaynaklanan laktat konsantrasyonlarının arttığı anyon açıklı bir ağır bir metabolik asidoz durumudur(16).

- Kan laktat konsantrasyonu>5 mmol/L
- pH<7,30

2.2.5. Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları

2.2.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik bireylerde ateroskleroz non-diyabetik hastalara göre daha erken ortaya çıkar ve multisegmenter tutulum gösterir. Hastaların en sık yaşadığı semptomlar göğüs ağrısı kollarda veya bacaklarda uyuşma, nefes darlığı, baş dönmesi, çarpıntı. Aşırı yorgunluk. Makrovasküler komplikasyonlar; akut korener sendromlar, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olaylardır(17).

2.2.5.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.2.5.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati vasküler bir komplikasyon olup, diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilşkilidir. Klinik olarak 2 evrede incelenir(18).

1. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrimalar, sert eksüdalar, kanamalar ve intraretinal mikroanvrizmalarla karakterizedir.
2. Proliferatif retinopati: Patolojik preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Bu süreçte retina dekolmanı ve hemoraji riski yüksektir.

2.2.5.2.2. Diyabetik Nefropati

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetik nefropati azalmış albüminüri veya azalmış eGFR'nin varlığına dayanarak yapılan klinik bir tanıdır. Klinik olarak ht, ödem, proteiüri ve böbrek yetersizliği ile karakaterizedir(19).

2.2.5.2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, sinir sisteminin farklı bölümlerinin tutan diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonlarından biridir. Tanı için diğer diğer nöropati bulgularının dışlanması gerekir ve tutulan sinir disfonksiyonuna bağlı semptom veya bulguların saptanması gerekir(18,20).

2.2.6. Tedavi

2.2.6.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

- Beslenme: Diyabetli ve prediyabetli hastalarda verilecek öneriler arasında nişastasız sebzeler, tam meyveler, kabuklu yemişler, yağlı tohumlar, az yağlı süt ürünlerinden oluşan bir diyet önerilmelidir. Hastalara et, şekerle tatlandırılmış içecekler, tatlılar rafine tahıllar ve işlenmiş gıdalar gibi sağlık üzerinde olumsuz etki potansiyeli olan besinler kısıtlanmalıdır.
- Egzersiz: Diyabetli hastalarda genellikle aerobik egzersizler veya aerobik ve direnç egzersizleri kombine olarak hastanın yaşı ve komorbiditesine uygun olarak önerilebilir. Yapılan egzersizlerin genellikle glisemik kontrol üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır.

2.2.6.2. İnsülin Dışı İlaçlar

1. Biguanidler: Metformin türevi ilaçlardır. Tip 2 diyabet tanısı almış kişilerde yaşam tarzı değişikliği ile birlikte ilk kullanılacak ilaçtır. Makrovasküler komplikasyon riskini belirgin olarak azaltan tek oral antidiyabetik ajandır. Bunu insulin duyarlaştırıcı etkisiyle yaptığı düşünülmektedir. Hipoglisemi riski düşüktür. Kilo üzerine etkisi nötr veya hafif kilo verdirir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekir(21).

2. Sülfonilüreler: Pankreas beta hücrelerinin insulin salınımını artırır. En sık görülen yan etkileri hipoglisemi ve kilo artışıdır. Tip 1 diyabette kontrendikedirler(21).
3. Tiazolidindion (TZD): TZD grubu ilaçlar insulin etkisini artırırlar ve glukonegenezi ise bir miktar azaltırlar. Kalp yetmezliği, kilo artışı, karciğer enzimlerinde artmaya sebep olabilriler. Tip 1 diyabet ve kalp yetmezliğinde kontrendikedir(13).
4. Alfa glukozidaz inhibitörleri: İntestinal alfa glukozidazı inhibe ederek karbonhidratların emilimini yavaşlatırlar. Hipoglisemi riski düşük olup kilo üzerine etkisi nötrdür(21).
5. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogları (GLP-1 RA): GLP-1 RA GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas beta hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır. Gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırırlar. En sık görülen yan etkisi bulantı ve kusmadır. Pankreatit ve pankreas kanseri öyküsü olanlarda kontrendikedir(21).
6. Dipeptidil peptidaz inhibitörleri (DPP4-İ): DPP4-İ endojen ikretinlerin postprandiyel yıkımını yavaşlatarak GLP-1 ve gastro intestinal peptid (GİP) düzeylerini yükseltirler. Hipoglisemi yapmazlar ve kilo açısından nötr ilaçlardır(22).
7. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ): SGLT2-İ, renal tübulusta SGLT2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorbsiyonunu azaltır ve idrar ile glukoz atılımını sağlar. Kilo kaybıyaparlar ve hipoglisemi riski düşüktür. Albüminüriyi azaltırlar. En sık rastlanılan yan etkisi ise poliüri, sıvı kaybı, idrar yolu enfeksiyonudur(22).

2.2.6.3. İnsülinler

İnsülin tedavisi tip 1 diyabetlilerde eksikliğ replase etmek, tip 2 diyabetlilerde ise insulin direnci gibi nedenlerle insulin desteğine ihtiyaç duyan hastalarda kullanılmaktadır. Günümüzde en sık olarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insülinler kullanılmaktadır. Piyasada hızlı etkili olarak lispro, aspart, glulisin; kısa etkili olarak regüler insülin; orta etkili olarak NPH; uzun etkili olarak detemir, glarjin;

karışım olarak NPH/reg, NPH/asp, NPH/lis; ko-formülasyon olarak deg/asp insülinler mevcuttur(13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN ŞEKLİ

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışmadır.

3.2. ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız 01.01.2004-01.01.2024 tarihlerinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde renal biyopsi ile FSGS tanısı konulmuş hastalar üzerinde yapılmıştır.

3.3. ÇALIŞMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamız 01.01.2004-01.01.2024 tarihlerinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği arşivinde renal biyopsi ile FSGS tanısı konulan 220 hasta bulunmaktadır. Bu hastalar arasında yeterli verisi olmayan veya 1 yıldan daha az takip süresi olan 52 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Yine hastalar arasında sekonder FSGS etiyolojisi bulunan 30 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Bu hastaların etiyolojiye göre dağılımı; morbid obezitesi olan 13 kişi, malignitesi olan 8 kişi, hepatit B öyküsü olan 4 kişi, romatolojik hastalık öyküsü olan 3 kişi, hepatit C öyküsü olan 1 kişi ve Alport sendromu öyküsü olan 1 kişi çalışma dışında tutulmuştur. Çalışmaya FSGS tanısı olan 138 kişi araştırmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	**Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**
• 18 yaşından büyük olmak • Renal biyopsi ile FSGS tanısı konulmuş olması • Tanıdan sonra en az 1 yıllık takibinin olması	• Yetersiz verisi olanlar (52 kişi) • Morbid obezite (13 kişi) • Malignite öyküsü (8 kişi) • Hepatit B ve C öyküsü (5 kişi) • Romatoid artrit (2 kişi) • Ülseratif kolit (1 kişi) • Alport sendromu (1 kişi)

Şekil 6. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE ANALİZİ

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 17.12.2024 tarihli, 4462 sayılı karar no'su ile etik kurulu onayı alınmıştır.

Çalışmamızda hastalar Tip 2 DM'u olan FSGS hastaları ve Tip 2 DM'u olmayan FSGS hastaları olmak üzere iki gruba ayrıldı ve gruplar kendi arasında karşılaştırıldı. Çalışmamızda Tip 2 DM'un uzun dönemde hastaların remisyon, renal sonlanım, patolojik sonlanım ve sağkalım üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hastanemiz nefroloji kliniğinin glomerulonefrit arşivinden ve hastanemizin otamasyon sistemi kayıtlarından alınmıştır. Tüm çalışma boyumca veriler tek hekim tarafından kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların biyopsi sırasında yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi demografik verileri kaydedildi.

Hastalardan biyopsi sırasında kaydedilen laboratuvar paremetreleri ise; sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit, sodyum, potasyum, total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, idrarda lökosit, idrarda eritrosit, C3, C4, ANA ve ANCA'dır.

Hastaların hem biyopsi sırasında hem de takiplerinde kaydedilen laboratuvar paremetreleri ise; Hba1C, albumin (3,5-5,2 g/dL), 24 saatlik proteinüri (0-140 mg/gün), üre (17-49 mg/dL), kreatin (O,7-1,2 mg/dL) ve ürik asittir (2,4-5,7 mg/dL). Ayrıca hastaların ACE-İ/ARB kullanıp kullanmadığı, immünsüpresif kullanıp kullanmadığı ve hastaların tanı anından itibaren takip süresi kaydedilmiştir.

Hba1C≥6,5 veya açlık PG≥126 mg/dL veya spot PG≥200 mg/dL veya antidiyabetik tedavi alanlar diyabetes mellitus olarak kabul edilmiştir. Kan basıncı≥140/90 olan hastalar veya antihipertansif tedavi alan hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir.

Hastaların proteinürisi ise 24 saatlik idrarda bakılan proteinüri mg/gün cinsinden kaydedilmiştir. 24 saatlik proteinürisi≥ 3500 mg/gün olanlar nefrotik

düzeyde proteinüri olarak kabul edildi. 24 saatlik proteinürisi<3500 mg/gün olanlar ise nonnefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi.

Renal sonlanım kriterleri olarak ise:

1. Hastanın tanın anındaki eGFR≥%40 azalma veya eGFR<15 ml/dk/1.73 m^2 olması
2. Hemodiyaliz (HD)/Periton diyalizi (PD)/Renal replasman tedavisi (RRT) başlananlar
3. Exitus olan hastalar renal sonlanım olarak kabul edildi.

Remisyon kriterleri olarak ise:

1. Tam Remisyon: 24 saatlik proteinüri<300 mg/gün
2. Kısmi Remisyon: 300 mg/gün≤24 saatlik proteinüri<3500 mg/gün
3. Cevap yok: 24 saatlik proteinüri≥3500 mg/gün

Hastaların eGFR'si ise revize CKD-EPI formülü ile hesaplandı.

eGFR = 142 * min(Serum kreatinin/kappa, 1)alpha * max(Serum kreatinin/kappa, 1)-1.2 * 0.9938Age * CinsiyetFaktörü

Kadınlar İçin: Cinsiyet Faktörü: 1.012; alpha =-0.241; kappa = 0.7
Erkekler İçin: Cinsiyet Faktörü: 1; alpha =-0.302; kappa = 0.9

Hastalardan yapılan renal biyopsi materyalleri hastanemiz patoloji kliniğinde analiz edildi ve raporlandı. Hastaların biyopsi raporlarında histokimyasal incelemede toplam glomerül sayısı, global sklerotik glomerül sayısı, segmental sklerotik glomerül sayısı, mesangial hipersellülarite, endokapiller proliferasyon, interstisyel fibrosis varlığı ve şiddeti tübüler atrofi ve yaygınlığı damarsal değişiklikler raporlanmıştır.

Glomerüllerin yarısından azında skleroz var ise fokal, yarısından fazla ise diffüz skleroz olarak değerlendirildi. Glomerül yumağının bir kısmı etkilenmiş ise segmental, tamamı etkilemişse global skleroz olarak değerlendirildi. Glomerüler kapiller lümeni daraltan hücrelerin varlığı endokapiller hipersellülarite olarak değerlendirildi. Tübül çaplarında daralma ve bazal membranlarında kalınlaşma,

kıvrımlanma tübüler atrofi olarak kabul edildi. Tübüler atrofinin korteksteki tutulum yüzdesi belirtildi. Tübüleri birbirinden ayıran interstisyel ekstrasellüler kollajen matriks artışı interstisyel fibrosis olarak değerlendirildi.

Hastaların interstisyel fibrosis ve tübüler atrofi (İFTA) skoru ise şöyle gruplandırıldı.

- İFTA≤%25 : Hafif
- 25<İFTA≤50 : Orta
- 50<İFTA : Şiddetli

İmmünfloresan mikroskopisinde incelemesinde ayrılan kesitler, FITCH işaretli antikorlar kullanılarak boyandı. Kullanılan antikorlar Anti-IgA, Anti-IgG, Anti-IgM, Anti-C3, Anti-C1q, Anti-fibrinojen, Anti-kappa ve Anti-lambdadır. İmmün birikimler eğer saptanmışsa 0-4 arasında skor ile ölçeklendirildi. 0 ve 1 skoru alanlar çalışmamızda anlamsız olarak değerlendirldi. 2,3 ve 4 skoru alanlar ise çalışmamızda anlamlı olarak değerlendirldi. Hastaların bakılan tam idrar tahlillerinde 0 ve 1+ eritrosit anlamsız olarak kabul edildi, 2+, 3+ ve 4+ ise mikroskobik hematüri olarak kabul edildi.

Hastaların ölçümleri ise kreatinin jaffe alkalin pikrat yöntemiyle; üre üreaz yöntemi ile; albümin total protein ise immüntürbidümetrik yöntem ile; ürik asit ve total kolesterol kolorimetrik enzim yöntemiyle; 24 saatlik proteinüri türbidimetrik yöntem ile Cobas 8000 (Roche, Basel, İsviçre) cihazında ölçüldü.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 21.0 programı kullanıldı. Çalışma verilerinin sunulmasında tanımlayıcı istatistiksel yöntemler [ortalama, standart sapma (SS), medyan, 25. ve 75. çeyreklikler (IQR) ve frekans (%)] kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. İki gruplu karşılaştırmalarda normal dağılım ile uyumlu olmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare ve Yate’s düzeltmeli Ki-kare testleri kullanıldı.

Tip 2 DM varlığının sağkalımla ilişkisinin değerlendirilmesi için Kaplan Meier analiziyle birlikte yürütülen Log rank testi kullanıldı. hastaların 1. 3. 5. ve 10. yıllardaki renal sonlanım ve sağkalım oranları sunuldu. Renal sonlanım ile ilişkili faktörlerin birlikte incelenmesi için çok değişkenli Cox Propartional Hazard regresyon analizi kullanıldı. Çok değişkenli analiz ile elde edilen Hazard Ratio değerleri sunuldu. P değerinin <0,05 olması istatistik anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

İstatistiksel analizde, Tip 2 DM'u bulunan FSGS'li hastaların yaş ortalaması (42,92±10,73 yıl), Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastalara (42,62±11,09 yıl) benzer olduğu görüldü (p: 0,940). Tip 2 DM'u bulunan FSGS'li hastaların BKİ ortalaması (26,7±10,1 kg/m²), Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastalara göre (21,7±11,2 kg/m²) yüksek anlamlı olarak bulundu (p=0,018). Tip 2 DM'u olan FSGS'li hastaların ortalama takip süresi (92,38±43,99 ay), Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastaların ortalama takip süreleri (78,71±50,06 ay) ile benzerdi (p=0,080) (Tablo 1).

Tip 2 DM'u bulunan FSGS'li hastaların renal sonlanım oranı (%51,3), Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastalara göre (%24,2) anlamlı olarak yüksekti (p=0,002). Ayrıca, Tip 2 DM'u bulunan FSGS'li hastaların ölüm oranı (%15,4), Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastalara göre (%3,0) anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,024). Tip 2 DM'u bulunan FSGS'li hastaların hipertansiyon (HT) sahip olma oranı (%76,9), Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastalara göre (%49,4) olarak yüksekti (p=0,005). Cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve remisyon oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). İmmünsüpresif tedavi ve nefrotik düzeyde proteinüri görülme sıklığına bakıldığında ise p değerlerinin 0,05 değerine çok yakın olduğu görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. FSGS'li hastaların temel özelliklerinin ve tedavi sonuçlarının Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi

		Tip 2 DM Yok				Tip 2 DM Var				
		Ort.	**SD**	**Medyan**	**IQR**	**Ort.**	**SD**	**Medyan**	**IQR**	**p**
Yaş		42,62	11,09	43,0	36,0 -50,0	42,92	10,73	41,0	36,0 -52,0	0,940
Takip süresi (ay)		78,71	50,06	72,0	36,0 111,0	92,38	43,99	84,0	60,0 125,0	0,080
BMİ		21,7	11,2	25,0	21,0 -28,7	26,7	10,1	28,4	26,0 -33,3	**0,018**
Sistolik basınç		124,8	16,9	120,0	115,0 -130,0	127,9	15,5	130,0	120,0 -131,0	0,420
Diastolik basınç		76,53	11,09	80,0	70,00 -82,50	79,73	9,85	80,0	70,0 -90,0	76,53
					Sayı **%**				**Sayı** **%**	
Cinsiyet	Erkek				42 42,4				13 33,3	0,326
	Kadın				57 57,6				26 66,7	
Sigara kullanma	Yok				37 50,0				12 44,4	0,621
	Var				37 50,0				15 55,6	
HT	Yok				50 51,6				9 23,1	**0,005**
	Var				49 49,4				30 76,9	
ACEİ/ARB alanlar	Yok				5 5,1				1 2,6	-
	Var				94 94,9				38 97,4	
İmmünsüpresif tedavi	Yok				46 46,5				11 28,2	0,050
	Var				53 53,5				28 71,8	
Nefrotik sendrom	Yok				68 68,7				20 51,3	0,055
	Var				31 31,3				19 48,7	
Renal sonlanım	İyi				75 75,8				19 48,7	**0,002**
	Kötü				24 24,2				20 51,3	
Remisyon	Tam				15 15,2				5 12,8	0,845
	Parsiyel				72 72,7				28 71,8	
	Cevap yok				12 12,1				6 15,4	
Sağkalım	Sağ				96 97,0				33 84,6	**0,024**
	Ölüm				3 3,0				6 15,4	

Tip 2 DM'u bulunan FSGS'li hastaların, Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastalara göre bazal laboratuvar değerleri incelendiğinde, üre, kreatinin, eGFR, sodyum ve potasyum düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05), ancak Tip 2 DM'u bulunan FSGS'li hastalarda ortalama üre ve kreatinin değerlerinin hafif yüksek, eGFR ve potasyum değerinin ise hafif düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2. FSGS'li hastaların bazal laboratuvar değerlerinin Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi

	Tip 2 DM Yok				**Tip 2 DM Var**				**p**
	Ort.	**SD**	**Medyan**	**IQR**	**Ort.**	**SD**	**Medyan**	**IQR**	
Üre	39,27	17,68	34,5	25,0 -49,0	45,86	25,03	34,00	27,0 -65,0	0,150
Kreatin	1,09	0,46	1,06	0,74 -1,34	1,14	0,48	0,97	0,82 -1,43	0,603
eGFR	82,24	30,09	78,0	56,0 112,0	76,89	31,38	89,0	49,0 103,0	0,312
Na	139,71	2,91	140,0	138,0 -141,0	139,56	2,26	139,00	138,0 -141,0	0,431
K	4,44	0,52	4,33	4,15 -4,80	4,38	0,34	4,40	4,15 -4,60	0,517

Tablo 3'te, FSGS'li hastaların klinik ve laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre dağılımı sunulmuştur. Ödem, hematüri, idrar eritrosit ve idrar lökosit varlığı açısından Tip 2 DM olan ve olmayan FSGS'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 3. FSGS'li hastaların klinik ve laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi

		Tip 2 DM Yok		**Tip 2 DM var**		**p**
		Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	
Ödem	Yok	79	79,8	30	76,9	0,709
	Var	20	20,2	9	23,1	
İdrar eritrosit	Negatif	67	74,4	27	75,0	0,948
	Pozitif	23	25,6	9	25,0	
İdrar lökosit	Negatif	82	91,1	32	88,9	0,962
	Pozitif	8	8,9	4	11,1	

Tablo 4'te, Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastaların böbrek biyopsisi sonuçları incelenerek sonuçlar sunulmuştur. Kantitatif biyopsi bulguları (glomerül sayısı, global ve segmental skleroz) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Ancak, kalitatif biyopsi bulguları incelendiğinde, Tip 2 DM'u olan FSGS'li hastalarda hiperplastik değişikliklerin varlığı (%48,7), Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastalara göre (%29,3) anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,031). Ayrıca, Tip 2 DM'u olan FSGS'li hastalarda arteriolar hyalinozis varlığı (%46,2), Tip DM'u olmayan FSGS'li hastaara göre (%29,3) daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi (p=0,060). İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (İFTA) kategorisi (hafif, orta, şiddetli) dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,278). Her iki grupta da ağırlıklı olarak hafif İFTA gözlemlendi.

Tablo 4. Hastaların biyopsi sonuçlarının Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi

		Tip 2 DM Yok					**Tip 2 DM var**					**p**
		Ort.	**SD**	**Medyan**	**IQR**		**Ort.**	**SD**	**Medyan**	**IQR**		
Glomerül sayısı		17,12	10,55	15,00	10,00	22,00	15,23	7,45	14,00	8,00	19,00	0,239
Global skleroz		3,16	3,65	2,00	1,00	5,00	3,46	3,02	3,00	2,00	5,00	0,649
Global skleroz yüzdesi		21,09	21,03	16,00	4,00	31,00	25,54	19,58	21,00	11,00	37,00	0,257
Segmental skleroz		1,53	1,30	1,00	1,00	2,00	1,67	1,46	1,00	0,00	3,00	0,579
Segmental skleroz yüzdesi		11,54	12,24	9,00	2,00	16,00	12,41	11,18	12,00	0,00	18,00	0,701
					Sayı	**%**				**Sayı**	**%**	
İFTA kategorisi	Hafif				75	75,8				29	74,4	
	Orta				24	24,2				9	23,1	0,278
	Şiddetli				0	0,0				1	2,6	
Arteriolar hyalinozis	Yok				70	70,7				21	53,8	0,060
	Var				29	29,3				18	46,2	
Hiperplastik değişiklikler	Yok				70	70,7				20	51,3	**0,031**
	Var				29	29,3				19	48,7	

Tablo 5'te, İmmünfloresan mikroskobisinde FSGS'li hastaların immünflorasan boyanma özellikleri ve diğer laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre dağılımı sunulmuştur. İmmünflorasan boyanma (Anti-IgG, IgA, IgM, C3, C1q, fibrinojen, KAPPA ve LAMBDA) ve kompleman C3 ve C4 düzeyleri, ANA ve ANCA düzeyleri açısından Tip 2 DM'u olan FSGS'li hastalar ve Tip 2 DM'u olmayan hastalar FSGS'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 5. Hastaların laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi

		Tip 2 DM Yok		**Tip 2 DM var**		
		Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	**p**
IgG	Anlamsız	99	100,0	38	97,4	0,628
	Anlamlı	0	0,0	1	2,6	
IgA	Anlamsız	99	100,0	39	100,0	-
IgM	Anlamsız	90	90,9	35	89,7	0,833
	Anlamlı	9	9,1	4	10,3	
C3 birikim	Anlamsız	95	96,0	34	87,2	0,134
	Anlamlı	4	4,0	5	12,8	
C1q birikim	Anlamsız	99	100,0	39	100,0	-
Fibrinojen	Anlamsız	99	100,0	39	100,0	-
KAPPA	Anlamsız	99	100,0	38	97,4	0,628
	Anlamlı	0	0,0	1	2,6	
LAMBDA	Anlamsız	99	100,0	38	97,4	0,628
	Anlamlı	0	0,0	1	2,6	
C3	Normal	79	90,8	34	97,1	0,407
	Hafif yüksek	8	9,2	1	2,9	
C4	Normal	72	88,9	31	91,2	0,974
	Hafif yüksek	9	11,1	3	8,8	
ANA	Negatif	70	76,1	24	70,6	0,529
	Pozitif	22	23,9	10	29,4	
ANCA	Negatif	80	97,6	31	93,9	0,692
	Pozitif	2	2,4	2	6,1	

*Sütun yüzdesi

Tablo 6'da, FSGS'li hastaların tedavi öncesi laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre dağılımı sunulmuştur. HbA1c düzeyleri Tip 2 DM olan FSGS'li hastalarda, Tip 2 DM olmayan FSGS'li hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). Platelet ve CRP değerlerinin Tip 2 DM olan FSGS'li hastalarda, Tip 2 DM olmayan FSGS'li hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,044$ ve $p=0,022$). Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, HGB, WBC, nötrofil, Na, K, üre, kreatinin, albümin, 24 saatlik protein ve ürat kristali düzeylerinde ise Tip 2 DM'u olan FSGS'li hastalar ve Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 6. Hastaların tedavi öncesi laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi

	Tip 2 DM yok					**Tip 2 DM var**					**p**
	Ort.	**SD**	**Medyan**	**IQR**		**Ort.**	**SD**	**Medyan**	**IQR**		
T. Kolesterol	234,06	102,95	217,00	190,00	456,00	223,77	54,50	213,00	187,00	327,00	0,665
LDL	147,25	83,79	139,00	99,00	350,00	125,33	56,75	123,00	95,00	228,00	0,208
HDL	50,99	23,05	46,00	39,00	94,00	44,26	24,75	40,00	35,00	78,00	0,061
Trigliserid	187,58	135,18	152,00	102,00	423,00	204,41	135,27	172,00	128,00	478,00	0,374
HGB	11,72	4,60	12,80	11,00	16,50	14,85	20,41	12,70	10,80	16,90	0,989
WBC	7,93	2,32	7,30	6,45	11,70	8,20	2,06	7,90	6,90	11,90	0,418
Nötrofil	5,07	2,22	4,60	3,65	9,70	5,45	2,07	5,30	4,05	8,80	0,149
Platelet	251,60	52,42	248,50	218,50	343,00	275,35	65,40	280,50	219,00	386,00	**0,044**
CRP	4,94	5,07	3,50	2,00	14,00	7,79	7,92	5,00	3,00	28,00	**0,022**
HBA1c	5,47	0,36	5,50	5,20	5,70	6,77	1,01	6,30	6,20	7,20	**<0,001**
Albümin	3,77	0,72	3,96	3,60	4,20	3,86	0,59	3,90	3,70	4,10	0,888
24 saatlik protein	3146,8	2913,5	2045,0	1400,0	3934,0	3744,2	2603,6	3106,00	1848,00	4840,00	0,267
Ürik asit	6,19	1,59	6,05	5,20	7,30	6,72	1,59	6,50	5,70	7,80	0,284

Tablo 7, FSGS'li hastaların tekrarlanan laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre zaman içindeki değişimini göstermektedir. HbA1C düzeylerinin, Tip 2 DM'u olan FSGS'li hastalarda, Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastalara göre tüm zaman noktalarında yüksek kaldığı görüldü. Üre, kreatinin, albümin, 24 saatlik protein ve ürik asit düzeylerinin ise zaman içinde dalgalanmalar gösterdiği gözlendi.

Tablo 7. FSGS'li hastaların tekrarlanan laboratuvar ölçümlerinin Tip 2 DM varlığına göre incelenmesi

	Tip 2 DM Yok					**Tip 2 DM Var**				
	Ort.	**SD**	**Medyan**	**IQR**		**Ort.**	**SD**	**Medyan**	**IQR**	
HBA1C										
0.	5,47	0,36	5,50	5,20	5,70	6,77	1,01	6,30	6,20	7,20
1.	5,51	0,38	5,55	5,30	5,80	7,39	1,29	7,00	6,40	7,70
3.	5,55	0,37	5,50	5,30	5,80	7,09	1,50	6,70	6,30	7,70
5.	5,55	0,42	5,50	5,40	5,90	7,46	2,15	6,90	6,20	7,50
10.	5,34	0,42	5,20	5,10	5,80	7,66	1,64	7,10	6,75	7,55
15.	5,77	0,67	6,10	5,00	6,20	6,37	0,91	6,50	5,40	7,20
Üre										
0.	39,27	17,68	34,50	25,00	49,00	45,86	25,03	34,00	27,00	65,00
1.	44,04	26,10	35,00	24,00	57,00	47,53	25,87	43,50	27,00	58,00
3.	46,57	36,55	34,50	26,00	52,00	54,94	29,27	44,50	35,00	69,00
5.	44,62	30,10	36,00	25,00	48,00	59,36	41,03	42,50	31,50	72,50
10.	51,87	36,76	34,00	27,00	64,00	52,30	32,01	41,50	30,00	55,00
15.	62,40	41,17	47,00	43,00	53,00	66,50	40,31	66,50	38,00	95,00
Kreatin										
0.	1,09	0,46	1,06	,74	1,34	1,14	0,48	,97	0,82	1,43
1.	1,10	0,72	0,97	,68	1,36	1,14	0,68	1,03	0,71	1,42
3.	1,78	8,52	0,79	,00	1,34	1,19	0,74	1,08	0,80	1,61
5.	1,43	1,27	1,02	,73	1,70	1,50	0,89	1,32	0,91	1,82
10.	1,30	,95	1,00	,78	1,30	1,25	0,60	1,22	0,71	1,58
15.	1,57	1,09	1,12	1,06	1,33	1,43	0,86	1,43	0,82	2,04
Albümin										
0.	3,77	0,72	3,96	3,60	4,20	3,86	0,59	3,90	3,70	4,10
1.	4,08	0,46	4,20	3,86	4,40	4,16	0,40	4,20	4,00	4,46
3.	4,19	0,34	4,20	4,03	4,40	4,18	0,40	4,20	3,91	4,50
5.	4,13	0,42	4,20	3,93	4,40	4,18	0,34	4,20	4,04	4,33
10.	4,11	0,23	4,10	3,97	4,30	4,11	0,40	4,20	3,92	4,35
15.	4,18	0,18	4,17	4,04	4,32	4,30	0,28	4,30	4,10	4,50

	Tip 2 DM Yok					Tip 2 DM Var				
	Ort.	**SD**	**Medyan**	**IQR**		**Ort.**	**SD**	**Medyan**	**IQR**	
24 saatlik protein										
0.	3146,79	2913,54	2045,00	1400,00	3934,00	3744,23	2603,61	3106,00	1848,00	4840,00
1.	1460,88	1889,24	936,00	529,00	1515,00	1590,24	1272,84	1346,00	474,00	2519,00
3.	1373,83	1921,10	815,00	379,00	1469,00	1909,29	2964,19	1214,00	368,00	2439,00
5.	1521,36	1722,98	1009,50	476,00	1713,00	2090,69	2144,65	1594,00	555,00	2477,00
10.	1058,57	923,20	840,00	307,00	1575,00	1707,70	1338,14	1427,50	765,00	2092,00
15.	784,25	413,42	681,50	469,50	1099,00	1811,00	1551,39	1811,00	714,00	2908,00
Ürik asit										
0.	6,19	1,59	6,05	5,20	7,30	6,72	1,59	6,50	5,70	7,80
1.	6,33	1,88	6,10	5,20	7,30	6,55	1,38	6,30	5,60	7,30
3.	6,27	1,53	6,35	5,20	7,40	6,65	1,40	6,85	5,50	7,70
5.	6,44	1,96	6,50	5,20	7,50	6,78	1,01	6,80	6,10	7,50
10.	5,90	1,46	5,65	4,80	6,90	6,50	,89	6,50	6,00	6,70
15.	7,44	1,36	7,90	6,20	8,60	7,35	,78	7,35	6,80	7,90

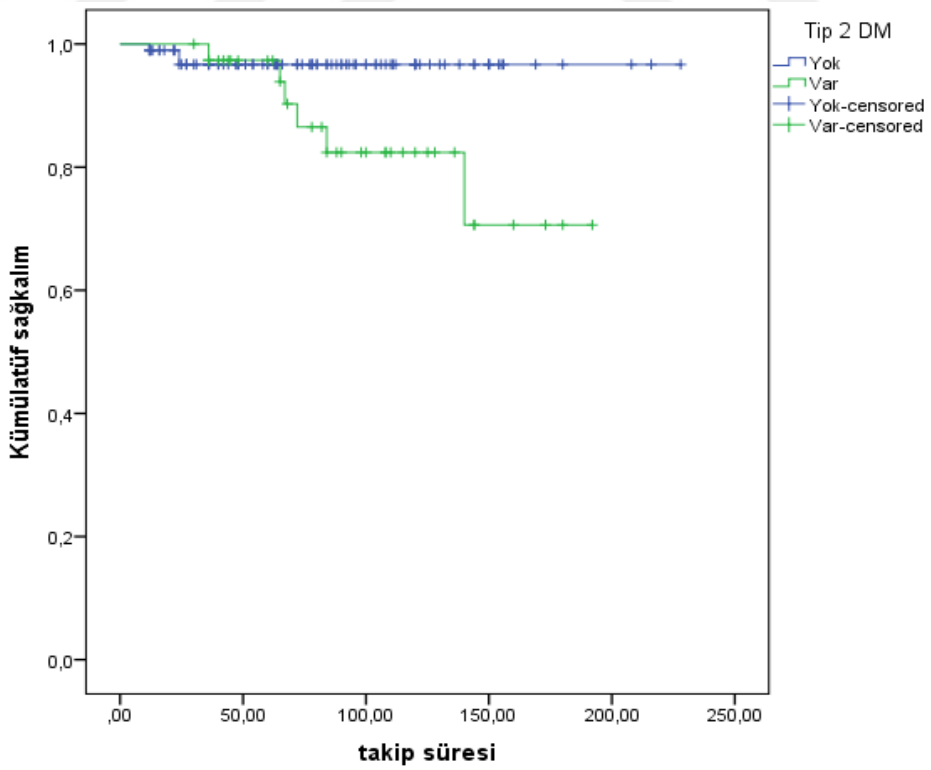
Tip 2 DM Varlığına Göre FSGS'li Hastalarda Sağkalımın Karşılaştırılması

Tip 2 diyabet (DM) varlığına göre FSGS'li hastaların ortalama sağkalım süreleri karşılaştırılarak Tablo 8 ve Şekil 1'de sunulmuştur. Log Rank testi sonuçlarına göre, Tip 2 DM'u olan FSGS'li hastaların ortalama sağkalım süresinin (163,88 ay), Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastalara göre (221,12 ay) anlamlı düzeyde kısa olduğu belirlendi (p=0,028).

Tablo 8. Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastalarda ortalama sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Tip 2 DM	Ortalama sağkalım süresi (ay)	SH	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
Yok	221,12	3,909	213,46	228,78
Var	163,88	10,183	143,92	183,84
Toplam	209,54	6,216	197,36	221,72

Log Rank testi: p=0,028



Şekil 7. Hastalarda Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastalarda sağkalımın karşılaştırılması (Log Rank testi; p=0,028)

Tablo 9. Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastalarda 1. 3. 5. ve 10. yıllardaki sağkalım

Sağkalım	**Tip 2 DM Yok**	**Tip 2 DM Var**
Birinci yıl	99,0	100,0
Üçüncü yıl	96,7	97,4
Beşinci yıl	96,7	97,4
Onuncu yıl	96,7	82,4

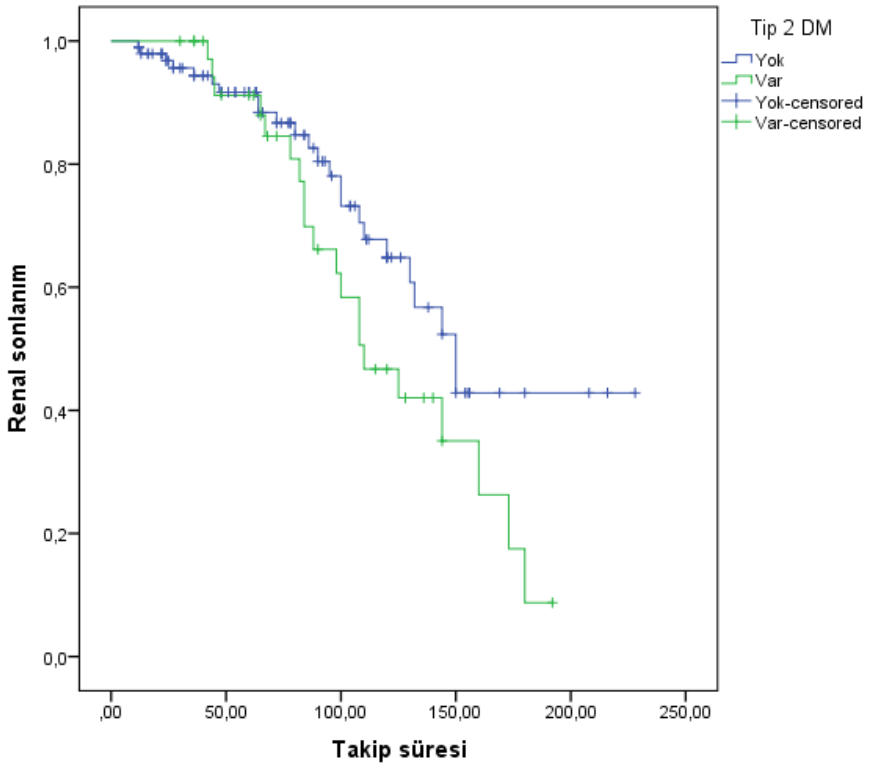
Tip 2 DM Varlığına Göre FSGS'li Hastalarda Renal Sonlanımın Karşılaştırılması

Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastaların ortanca renal sonlanım süreleri karşılaştırılarak Tablo 10 ve Şekil 2'de sunulmuştur. Tip 2 DM'u bulunan FSGS'li hastaların ortanca renal sonlanım gerçekleşme süresinin (110,0 ay), Tip 2 DM'u olmayan FSGS'li hastalara göre (150,0 ay) daha kısa olduğu gözlemlense de Log Rank testi sonuçlarına göre bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,081).

Tablo 10. Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastalarda ortalama renal sonlanım sürelerinin karşılaştırılması

Tip 2 DM	Ortanca renal sonlanım gerçekleşme süresi (ay)	SH	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
Yok	150,0	12,101	126,28	173,72
Var	110,0	14,690	81,21	138,79
Toplam	144,0	10,382	123,65	164,35

Log Rank testi: p=0,081



Şekil 8. Hastalarda Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastalarda renal sonlanımın karşılaştırılması (Log Rank testi; p=0,081)

Tablo 11. Tip 2 DM varlığına göre FSGS'li hastalarda 1. 3. 5. ve 10. yılardaki renal sağkalım oranları

	Tip 2 DM Yok	**Tip 2 DM Var**
Birinci yıl	99,0	100,0
Üçüncü yıl	94,4	100,0
Beşinci yıl	91,7	91,2
Onuncu yıl	64,8	46,7

Tablo 12'de, Renal sonlanım ile ilişkili faktörlerin Cox regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Yaş, BMİ, cinsiyet, ek hastalık, immünsüpresif tedavi, nefrotik düzeyde proteinüri ve Tip 2 DM'un renal sonlanım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 12. Renal sonlanım ile ilişkili faktörlerin Cox regresyon analizi ile incelenmesi

	B	**p değeri**	**HR**	**%95 GA**	
				Alt sınır	**Üst sınır**
Yaş	0,016	0,398	1,017	0,979	1,056
BMİ	-0,012	0,494	0,988	0,956	1,022
Cinsiyet (Erkek)	-0,064	0,851	0,938	0,484	1,820
Ek hastalık varlığı	0,356	0,484	1,428	0,527	3,865
İmmünsüpresif tedavi varlığı	0,114	0,753	1,120	0,552	2,275
Nefrotik düzeyde proteinüri varlığı	0,075	0,822	1,078	0,559	2,078
TİP 2 DM varlığı	0,474	0,178	1,607	0,806	3,204

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Tip 2 DM varlığında primer FSGS'li hastaların demografik verilerini, klinik bulgularını, laboratuvar sonuçlarını, tedavi yanıtlarını, renal biyopsi sonuçlarını, son dönem böbrek yetmezliği gelişim risklerini ve mortalite sonuçlarını arraştırdık. Çalışmamıza dahil edilen primer FSGS'li olan toplam hasta sayısı 138'dir. Bu hastalardan 39'u Tip 2 DM'u olan FSGS hastaları (vaka grubu), 99'u ise Tip 2 DM'u olmayan FSGS hastalarından (kontrol grubu) oluşmaktadır. Kontrol grubu ortalama takip süresi 78,71±50,06 ay, vaka grubunda ise ortalama takip süresi 92,38±43,09 ay'dır. Kontrrol grubunda daha önce sigara içmiş olanların oranı %50, vaka grubunda ise sigara içenlerin oranı %55,6 olarak saptandı(p:0,621).

Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı %57,6 (57) kadın, %42,4 (42) erkekti; vaka grubunda ise %66,7 (26), %33,3 (13) erkekti. Toplam hasta populasyonun ise %60'ı kadınlardan, %40'ı erkeklerden oluşmakta idi. Özler ve ark. tarafından Türkiye'de yapılan 99 hastalık retrospektif bir çalışmada da aynı şekilde %60 kadınlar olmak üzere daha fazla idi(23). Ancak Munis ve ark. tarafından USA'de yapılan 637 kişilik retropektif bir araştırmada ise %43,5'i kadın, %56,5'i ise erkekti(24).

Hastaların ortalama yaşı kontrol grubunda 42,62±11,09 yıl, vaka grubunda ise 42,92±10,73 yıl olarak saptanmış olup her iki grupta benzer bulunmuş(p:0,940). Özler ve ark. tarafından Türkiye'de yapılan araştırmada ise 40±13,8 yıl olarak saptandı. Munis ve ark. tarafından USA'de yapılan bir araştırmada ise 55,5±17,9 yıl olarak saptandı(24). Çalışmamızdaki sonuçlar yurtiçindeki sonuçlarla benzerdi ancak yurtdışındaki sonuçlardan daha düşüktü.

Yine kontrol grubunda ortalama vücut kitle indeksi 21,7±11,2 kg/m², vaka grubunda ise ortalama vücut kitle indeksi 26,7±10,1 kg/m² olarak hesaplanmış olup vaka grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş(p:0,018). Özler ve ark. yaptığı araştırmada ise ortalama vücut kitle indeksi 29±6,1 kg/m² olarak saptanmış(23). Munis ve ark. USA'de yapmış olduğu çalışmada ise ortalama vücut kitle indeksi 30,6±7,2 kg/m² olarak saptanmış olup yurtiçindeki çalışma ile benzer olup yurdışındaki çalışmadan daha küçük olduğu görüldü.(24).

Çalışmamızda kontrol grubunda bakılan ortalama sistolik kan basıncı 124,8±16,9 mmHg, diastolik kan basıncı ise 76,53±11,09 mmHg; vaka grubunda bakılan sistolik kan basıncı ise 127,9±15,5 mmHg, diastolik kan basıncı ise 79,73±9,85 mmHg olarak saptandı. Özler ve ark. Türkiye'de yaptığı çalışmada ise ortalama sistolik 136±19 mmHg, ortalama diastolik kan basıncı ise 84±11 mmHg olarak saptanmış(23). Munis ve ark. USA'de yaptığı çalışmada ise ortalama sistolik kan basıncı 138,3±mmHg, diastolik kan basıncı ise 76,3±10,8 mmHg olrak saptanmış olup yurtiçindeki ve yurtdışında yapılan çalışmalarda ortalama sistolik kan basıncı daha yüksek saptanmış(24). USA'de yapılan araştırmada tanı anında ACE-İ/ARB gibi antihipertansif kullanım oranı %78,3 olarak saptanmış, Türkiye'de yapılan araştırmada ise tanı anında ACE-İ/ARB kullanım öyküsü %57,6 olarak saptanmış olup bizim çalışmamaızda ise hastaların tanı anında antihipertansif kullanım öyküsü % 95 oranında saptanmıştır. Buna bağlı olarak çalışmamızdaki hastalarda normale daha yakın olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda kontrol grubunda biyopsi sırasında %31,3 ile nefrotik düzeyde proteinüri, kontrol grubunda ise %48,7 olarak saptanmış olup aralarında anlamlı bir fark olmamıştır (p:0,055). Alexopoulos ve ark'ının ise Avrupa'da 33 primer FSGS hastasıyla yapmış olduğu bir retrospektif araştırmada ise biyopsi sırasında hastaların %51 nefrotik düzeyde proteinürisi mevcut idi(25). Özler ve ark'ının yaptığı çalışmada ise %68,7 olarak saptanmış olup daha yüksektir(23). Bu farkın oluşmasında ön planda bizim yaptığımız çalışmada hastalar tanın anında %95 oranında antiprotinürik ilaç olan ACE-İ/ARB kullanıyor iken, Özler ve ark'ının yaptığı çalışmada ise %57,6 orarnında kullanmış olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü veya nefrotik sendrom tanı kriterlerinde literatürde farklı tanımlamaların yapılmış olması düşünüldü.

Çalışmamızda immünsüpresif tedavi alan hastalar kontrol grubunda %53,5(53), vaka grubunda ise %71,8(28)'ini oluşturmaktaydı. Vaka grubunda oranın daha yüksek olduğu görüldü ancak istatiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı(p:0,050). Grup ayırmaksızın immünsüpresif kullanım oranı ise %58,6(81) olarak saptandı. Yine Çalışkan ve ark. tarafından Türkiye'de yapılan retrospektif bir çalışmada Tip 2 DM'u olmayan primer FSGS'li 51 hastanın %68,6'sının immünsüpresif tedavi aldığı saptandı. Her iki çalışma arasında sonuçlar benzerdi(26).

Hastaların takip sonunda tedavi yanıtları ise kontrol grubunda tam remisyon sağlananlar %15,2, kısmi remisyon sağlananlar %72,7, cevapsızlar ise %12,1 olarak saptandı. Vaka grubunda ise tam remisyon sağlananlar %12,8, kısmı remisyon sağlananlar %71,8, cevapsız olanlar ise %15,4 olarak saptandı. Vaka ve kontrol grubu arasında takip sonunda tedaviye yanıt arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı(p:0,845). Alexopoulos ve ark. tarafından Avrupa'da 18 primer FSGS hastasında yapılan araştırmada takip sonunda %27,7 hastada tam remisyon, %50 hastada kısmı remisyon ve %22,2 hastada ise cevap yoktu(25). Her iki çalışma arasında sonuçlar benzerdi.

Çalışmamızda kontrol grubunda renal sonlanım noktasına ulaşan hastalar %24,2(24), vaka grubunda ise renal sonlanım noktasına ulaşan hastalar %51,3(20) olarak saptanmış olup takip sonunda renal sonlanım noktasına ulaşan hasta oranı vaka grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu(p:0,002). Gruplara ayırmaksızın renal sonlanım ise %31,8(44) olarak gerçekleşti. Kontrol grubundaki hastaların renal sonlanım kriterlerine göre dağılımı şöyledir; son dönem böbrek yetmezliği veya eGFR'de %40 ve daha fazla azalma olanlar %11,1(11), renal replasman tedavisi başlananlar %10.1(10) (%5(5) HD, %3(3) RT, %2(2) PD), exitus olanlar %3(3) olarak saptandı. Vaka grubundaki hastaların renal sonlanım kriterlerine göre dağılımı ise son dönem böbrek yetmezliği gelişenler veya eGFR'de %40 ve daha fazla azalma olanlar ise %15,7(6), renal replasman tedavisi başlananlar %21(%18,4(7) HD, %2,6(1) PD), exitus olanlar ise %7,8(3)'dir. Stamellou ve ark tarafından Almanya'da yapılan bir kohort araştırmasında 69 kişilik bir primer FSGS grubunda 6,5 yıllık takip sonunda renal sonlanıma ulaşan hasta populasyonu %34,1 olarak saptanmış olup çalışmamızla benzerdir(27). Ancak çalışmamızda vaka grubunda yüksek olmasının nedeni ön planda diyabetik hastalarda uzun sürede diyabetin kronik mikrovasküler komplikasyonlarından diyabetik nefropatinin bunu arttırmış olabileceği düşünüldü(19).

Çalışmamızda kontrol grubunda ölüm ile sonlanan hastaların oranı %3(3), vaka grubunda ise %15,4(6) olarak sonuçlanmış olup vaka grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p:0,024). Ayrıca Log Rank testine göre kontrol grubunda sağkalım süresi 221,12 ay olarak saptandı. Vaka grubunda ise 163,88 ay olarak saptandı ve vaka

grubunda anlamlı olarak düşüktü(p:0,028). Bu ön planda vaka grubunda tip 2 diyabetin makrovasküler komplikasyonlara bağlı olarak mortaliteyi arttırdığı düşünülmektedir(17).

Çalışmamızda hastaların tanı anında bakılan üre değeri kontrol grubunda 39,27±17,68 çalışma grubunda ise 45,86±25,03 olarak saptandı ve anlamlı fark yoktu(p:0,15). Kreatinin kontrol grubunda 1,09±0,46, vaka grubunda ise 1,14±0,48 olarak saptandı ve anlamlı fark yoktu(p:0,603). eGFR kontrol grubunda 82,24±30,09, vaka grubunda ise 76,89±31,38 olarak saptandı ve anlamlı fark yoktu(p:0,312). Sodyum kontrol grubunda 139,71±2,91, vaka grubunda ise 139,56±2,26 olarak saptandı ve anlamlı fark yoktu(p:0,431). Potasyum ise kontrol grubunda 4,44±0,52, vaka grubunda ise 4,38±0,34 olarak saptandı ve anlamlı fark yoktu(p:0,517). Kontrol grubunda albümin 3,77±0,72 g/dl, vaka grubunda ise 3,86±0,59 g/dl olarak saptandı ve aralarında anlamlı bir fark yoktu(p:0,888). Özler ve ark. yaptığı çalışmada ise 3,2±0,9 g/dl olarak saptanmış olup sonuçlar benzerdi. Kontrol grubunda 24 saatlik idrarda proteinüri 3146±2913 mg/gün, vaka grubunda ise 3744±2603 mg/gün olarak saptandı ve anlamlı fark yoktu(p:0,267). Özler ve ark yaptığı çalışmada ise kreatinin:0,9(0,6-1,3), eGFR:78,9±35,8, 24 saatlik idrarda proteinüri:3485mg/gün olarak saptandı ve çalışmamızla sonuçlar benzerdi.(23).

Çalışmamızda kontrol grubunda ortalama CRP:4,94±5,07, vaka grubunda ise CRP:7,79±7,92 olarak saptanmış olup vaka grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı(p:0,022). Ön planda vaka grubundaki bu yükseklik yapılan çalışmalarda artmış CRP sevilerinin diyabeti olan hastalarda bağımsız risk faktörü olarak yüksek olması veya diyabette artan kronik enflamasyona bağlı olarak CRP'nin yükselmiş olabileceği olarak açıklanabilir(28).

Çalışmamızda kontrol grubunda ortalama platelet sayısı 251.600±52,42, vaka grubunda ise ortalama 275,35±65,40 olarak saptandı ve vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksekti(p:0,044). Vaka grubundaki bu yükseklik diyabetik hastalarda genellikle diyabetsiz kişilere göre daha fazla trombositlerde yapışkanlık, aktivasyon ve agregasyonla hiperreaktiviteye neden olan birden fazla trombosit fonksiyonu anormalliği gelişmesi olarak düşünüldü(29).

Çalışmamızda kontrol grubunda toplam glomerül sayısı 17,12±10,55, vaka grubunda ise 15,23`±7,45 olarak saptandı(p:0,239). Kontrol grubunda global skleroz yüzdesi %21,09±21,03, vaka grubunda ise %25,54±19,58 olarak saptandı(p:0,257). Kontrol grubunda segmental skleroz yüzdesi %11,54±12,24, vaka grubunda ise %12,41±11,18 olarrak saptandı(p:0,701). Özler ve ark. taraafından yapılan çalışmada ortalama glomerül sayısı ortalama 15,5 olarak saptanmış olup benzerdi. Global skleroz yüzdesi %12,9 olarak saptandı bizim çalışmamıza göre bir miktar düşük olduğu görüldü. Segmental skleroz yüzdesi ise %13,7 olarak saptanmış ve bizim çalışmamıza benzerdi(23).

Çalışmamızda kontrol grubunda interstisyel fibrosis ve tübüler atrofiyi gösteren İFTA skoru hafif şiddetli olanlar %75, orta şiddetli olanlar %24,2 şiddetli olanlar %0; vaka grubunda ise hafif şiddetli olanlar %74,4, orta şiddetli olanlar %23,1 şiddetli olanlar ise %2,6 olarak saptandı(p:0,278). Özler ve ark. yaptığı çalışmada İFTA skoru hafif olanlar. Özler ve ark. yaptığı çalışmada ise İFTA skoru hafif olanlar %85,2, orta şiddetli olanlar %12,6, şiddetli olanlar ise %2,1 olarak saptandı ve sonuçlar benzerdi(23).

Çalışmamızda arteriolar değişikler kontrol grubunda %29,3 vaka grubunda ise %46,2 olarak saptandı(p:0,06). Hiperplastik değişikler kontrol grubunda %29,3, vaka grubunda ise %48,7 olarak saptandı ve vaka grubunda alamlaı olarak yüksekti(p:0,031). Bu fark ön planda hiperplastik değişikler temelinde yatan hipertansif hastalığı işaret etmekte olup kontrol grubunda hipertansiyon varlığı %49,4 iken vaka grubunda hipertansiyon varlığı %76,9 idi. Vaka grubunda yüksek olması buna bağlı olarak açıklanabilir(30).

Çalışmamızda immüfloresan mikroskobisinde bakılan immünfloresan boyamada kontrol grubunda anlamlı boyama (2+,3+,4+) Anti-IgG ile boyanma %0, Anti-IgA ile boyanma %0, Anti-IgM ile boyanma %9,1; vaka grubunda ise Anti-IgG ile boyanma %2,6, Anti-IgA ile boyanma %0, Anti-IgM ile boyanma %10,3 olarak saptandı ve sonuçlar benzerdi (p:0,628, p:- p:0,833). İmmüfloresan mikroskobisinde bakılan immünfloresan boyamada kontrol grubunda anlamlı birikim (2+,3+,4+) C3 birikim %4, C1q birikim %0; vaka grubunda C3 birikim %12,8, C1q birikim %0 olarak saptandı (p:0,134, p:-). İmmünfloresan boyamada kontrol grubunda bakılan anlamlı

Anti-kappa ile boyanma %0, Anti-lambda ile boyanma %0, Anti-fibrinojen ile boyanma %0; vaka grubunda ise Anti-kappa ile boyanma %2,6, Anti-lambda ile boyama %2,6, Anti-fibrinojen ile boyanma %0 olarak saptandı (p:0,628, p:0,628 p:-).

Hastaların ayrıca kontrol ve vaka gruplarında ayrı ayrı bakılan HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserit, hemoglobin lökosit ve beyaz küre arasında anlamlı bir fark yoktu ve sonuçlar literatürle benzerdi.

Çalışmamızın kıstlılığı çalışmanın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle bazı hastaların takip sonunda verilerine son dönem böbrek yetmezliği sınırına gelen bazı hastaların verilerine ulaşılamamış olunması ve bu hastalarda renal sonlanımın daha düşük görülmesine sebep olması ve elektron mikroskobisinin kullanılmamış olması nedeniyle sekonder FSGS hastalarının tam olarak ekarte edilememiş olması. Ayrıca hastaların diyabet tanı yaşı ve ortalama diyabet sürelerinin dahil edilmemiş olması nedeniyle diyabetik hastalarda oluşabilecek komplikasyonların tahmin edilememesi beliritilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Tip 2 DM olan primer FSGS hastaları ve Tip 2 DM olmayan primer FSGS hastaları klinkopatolojik açıdan karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar genel olarak literatür verilerileriyle uyumlu olmakla birlikte bazı farklılıklar da mecuttur.

Hastaların takip sonunda tedavi yanıtları Tip 2 DM olmayan primer FSGS hastalarında tam remisyon sağlananlar %15,2, kısmi remisyon sağlananlar %72,7, cevapsızlar ise %12,1 olarak saptandı. Tip 2 DM olan primer FSGS hastalarında ise tam remisyon sağlananlar %12,8, kısmı remisyon sağlananlar %71,8, cevapsız olanlar ise %15,4 olarak saptandı. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı(p:0,845).

Tip 2 DM'u olmayan FSGS hastalarında renal sonlanım noktasına ulaşan hastalar %24,2(24), Tip 2 DM'u olan FSGS hastalarında ise renal sonlanım noktasına ulaşan hastalar %51,3(20) saptanmış olup anlamlı olarak yüksek bulundu(p:0,002). Gruplara ayırmaksızın renal sonlanım noktasına ulaşan hastalar ise %31,8(44) olarak saptandı.

Çalışmamızda Tip 2 DM'u olmayan FSGS hastalarında ölüm ile sonlanım %3(3), Tip 2 DM'u olan FSGS hastalarında ise ölüm ile sonlanım %15,4(6) olarak sonuçlanmış olup anlamlı olarak yüksek saptandı(p:0,024). Ayrıca Log Rank testine göre Tip 2 DM'u olmayan FSGS hastalarında sağkalım süresi 221,12 ay olarak saptandı, Tip 2 DM'u olan FSGS hastalarında ise 163,88 ay olarak saptandı ve anlamlı olarak yüksek saptandı(p:0,028).

Tip 2 DM'u olmayan FSGS hastalarında hiperplastik değişikler %29,3, Tip 2 DM'u olan FSGS hastalarında ise %48,7 olarak saptandı ve Tip 2 DM'u olan FSGS hastalarında anlamlı olarak yüksek saptandı(p:0,031).

Çalışmamızda Tip 2 DM'un varlığı primer FSGS'li hastalarda tedaviye yanıtı değiştirmediğini ancak renal sonlanımı arttırdığını ve hasta sağkalımı azalttığını sapatadık. Bu sebeple klinisyenlerin Tip 2 DM'u olan FSGS'li hastaların takip ve tedavisinde diyabet regülasyonunu sağlamış olması hastaların son dönem böbrek yetmezliği riskini ve mortalite oranlarını azaltacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 20];12 3(3):502–17. Available from: https://doi.org/10.2215/CJN.05960616

2. Güngör Ö, Koçyiğit İ, Ulu S, Tokgöz B, Arıcı M, Ateş A. Nefroloji Kitabı Cilt 1. İstanbul; 2021. 323–324 p.

3. Sohal DS, Prabhakar SS, Sohal DS, Prabhakar SS. Focal Segmental Glomerulosclerosis. An Update on Glomerulopathies - Clinical and Treatment Aspects [Internet]. 2011 Nov 2 [cited 2025 Mar 20]; Available from: https://www.intechopen.com/chapters/22820

4. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers 2015 1:1 [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2025 Mar 20];1(1):1–22. Available from: https://www.nature.com/articles/nrdp201519

5. Tian S, Wu J, Liu JS, Zou BS, Kong LQ. Type 2 Diabetes. https://doi.org/107326/L20-0011 [Internet]. 2020 May 19 [cited 2025 Mar 20];172(10):704–5. Available from: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L20-0011

6. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol 21, Page 6275 [Internet]. 2020 Aug 30 [cited 2025 Mar 20];21(17):6275. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6275/htm

7. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers 2015 1:1 [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2025 Mar 20];1(1):1–22. Available from: https://www.nature.com/articles/nrdp201519

8. Benchimol C. Focal segmental glomerulosclerosis: pathogenesis and treatment. Curr Opin Pediatr. 2003 Apr;15(2):171–80.

9. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. New England Journal of Medicine [Internet]. 2011 Dec 22 [cited 2025 Mar 21];365(25):2398–411. Available from: https://www.researchgate.net/publication/51904421_Focal_Segmental_Glomerulosclerosis

10. Cheng S, Vijayan A, Henderson KE, De Fer TM. The Washington Manual: Nefroloji Üst İhtisas Klavuzu. Akçay T., editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. 188 p.

11. BAK M, AĞIN H, ÇALKAVUR Ş. Pediatrik Fokal Glomerülosklerozun Tedavisi. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics [Internet]. 2004 [cited 2025 Mar 21];13(3):183–92. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-pediatrik-fokal-glomerulosklerozun-tedavisi-34738.html

12. Diyabet [Internet]. [cited 2025 Mar 21]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

13. TEMD Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu. [cited 2025 Mar 21]; Available from: www.bayt.com.tr

14. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Mar 13];45(Supplement_1):S17–38. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc22-S002

15. Papadakis M, McPhee S,, Rabow M. Güncel Tıbbi Tanı Ve Tedavi . Çifci A, Bardak S, Demir ME, Tanoğlu A, editors. Ankara Nobel Tıp Kitabeleri; 2020. 1262–1270 p.

16. Laktik Asidoz - Diabetes Mellitus Komplikasyonları, Akut - Glukoz Metabolizma Bozuklukları - Endokrinoloji - Hastalıklar - McMaster İç Hastalıkları Ders Kitabı [Internet]. [cited 2025 Mar 25]. Available from: https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.13.3.3

17. Diyabet ve Kalp | Uluslararası Diyabet Federasyonu [Internet]. [cited 2025 Mar 21]. Available from: https://idf.org/about-diabetes/diabetes-complications/cardiovascular-disease/

18. Diyabet ve Gözler | Uluslararası Diyabet Federasyonu [Internet]. [cited 2025 Mar 21]. Available from: https://idf.org/about-diabetes/diabetes-complications/eyes/

19. Diyabet ve Böbrekler | Uluslararası Diyabet Federasyonu [Internet]. [cited 2025 Mar 21]. Available from: https://idf.org/about-diabetes/diabetes-complications/diabetes-and-the-kidneys/

20. Diyabet ve Sinir Sağlığı | Uluslararası Diyabet Federasyonu [Internet]. [cited 2025 Mar 21]. Available from: https://idf.org/about-diabetes/diabetes-complications/nerve-health/

21. Derleme-Review. [cited 2025 Mar 22]; Available from: www.kliniktipdergisi.com

22. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. The Lancet. 2006 Nov 11;368(9548):1696–705.

23. Özler TE, Ceylan ÖC, Cebeci E, Uzun S, Karadağ S, Özkan O, et al. Demographic, Clinicopathological and Laboratory Features of Focal Segmental Glomerulosclerosis Patients. HASEKI TIP BULTENI-MEDICAL BULLETIN OF HASEKI [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Mar 22];58(3):245–50. Available from: https://avesis.istanbul.edu.tr/yayin/1cea7539-0ed2-4e04-bcf3-572906f4fb9b/demographic-clinicopathological-and-laboratory-features-of-focal-segmental-glomerulosclerosis-patients

24. Munis MA, Chen Q, Hill TM, Zhuo M, Schachter AD, Bhandari SK, et al. Incidence and Proportion of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) among a Racially and Ethnically Diverse Adult Patient Population between 2010-2021. Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Mar 22]; Available from: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2025/02000/incidence_and_proportion_of_primary_focal.11.aspx

25. Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou M. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2025 Mar 23];15(9):1348–56. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.9.1348

26. Özgün Araştırma/original ınvestigation.

27. Stamellou E, Nadal J, Hendry B, Mercer A, Bechtel-Walz W, Schiffer M, et al. Long-term outcomes of adults with FSGS in the German Chronic Kidney Disease cohort. Clin Kidney J [Internet]. 2024 Jul 2 [cited 2025 Mar 23];17(7). Available from: https://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfae131

28. Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR, Lawlor DA, Smith GD, Cooper JA, et al. Inflammation, Insulin Resistance, and Diabetes—Mendelian Randomization Using CRP Haplotypes Points Upstream. PLoS Med [Internet]. 2008 Aug [cited 2025 Mar 24];5(8):1278–86. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050155

29. Hillson R. Diabetes and the blood – white cells and platelets. Practical Diabetes [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Mar 24];32(5):159–60. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pdi.1946

30. Damjanov I. The Blood Vessels. Pathology Secrets. 2008 Jan 1;121–36.