

# Primer Fokal Segmental Glomerülosklerozlu Hastalarda Steroid Tedavisinin Sonuçları

## *Outcomes of Steroid Treatment in Patients with Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis*

Erkan Dervişoğlu<sup>1</sup>, Eda Arısoy Altun<sup>2</sup>, Betül Kalender<sup>1</sup>, Ahmet Yılmaz<sup>1</sup>, Kürşat Yıldız<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Kocaeli

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Kocaeli

<sup>3</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Kocaeli

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada steroid tedavisi alan primer fokal segmental glomerülosklerozlu (FSGS) hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışma, Eylül 2005 ile Eylül 2007 tarihleri arasında nefroloji polikliniğimizde steroid tedavisi başlanan ve en az altı ay süreyle izlenen primer FSGS'li hastaların dosya kayıtlarının geriye dönük incelenmesi ile yapılmıştır. Hastalar, ilk altı aylık izlem sonunda tedaviye verilen yanıt açısından; tam remisyonda (500 mg/gün düzeyinin altında proteinüri), kısmi remisyonda (kan kreatinin düzeyinde %30'dan fazla artış olmaksızın 500 mg-3.5 g/gün düzeyinde proteinüri) ve tedaviye yanıtı olarak gruplandırılmıştır. **Bulgular:** Çalışma döneminde toplam 11 hastaya (8 erkek, 3 kadın; ortalama yaş  $29 \pm 7$  yıl) ünitemizde primer FSGS tanısı konularak prednizolon tedavisi uygulandığı saptanmıştır. Bu 11 hastanın ilk altı aylık izlem sonunda beşinde (%46) tam, dördünde (%36) kısmi remisyona sağlanırken, ikisinin (%18) tedaviye yanıtı olmadığı tespit edilmiştir. **Sonuç:** Steroid tedavisi FSGS'li hastalarda iyi tolere edilen ve erken dönem tedavi başarısı açısından yüz güldürücü sonuçlar sağlayabilen bir tedavi seçeneğidir. Günümüzde azalmış olmakla birlikte hâlâ yaygınlığını korumaktadır.

**Anahtar sözcükler:** fokal segmental glomerüloskleroz, steroid, prednizolon, tedavi

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the outcomes of steroid treatment in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). **Materials and Methods:** The medical files of the patients with primary FSGS who received steroid treatment between September 2005 and September 2007 in our nephrology clinic for at least six months were retrospectively evaluated. At the end of the six-month period, the patients were classified as having complete remission (proteinuria lower than 500 mg/day), partial remission (proteinuria between 500 mg-3.5 g/day without elevation of serum creatinine by 30%) or as nonresponsive to treatment. **Results:** During the study period, a total of 11 patients (8 male, 3 female; mean age  $29 \pm 7$  years) were diagnosed with primary FSGS and received steroid treatment. At the end of the six-month period, five patients (46%) were in complete remission, four patients (36%) were in partial remission, two patients (18%) were non-responsive to therapy. **Conclusion:** Steroid treatment is well tolerable and may obtain a favorable renal outcome in patients with FSGS in the early period of treatment.

**Keywords:** focal segmental glomerulosclerosis, steroid, prednisolone, treatment

2008;17 (2) 69-73

### Giriş

Primer fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), erişkinlerde nefrotik sendromun en önde gelen nedenlerinden biridir (1). Hastalığın 10 yıllık izlemi so-

nunda, etkilenen bireylerin %60'ında son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştiği tespit edilirken, spontan remisyonların nadir olduğu belirtilmektedir (2,3). FSGS'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, altta yatan mekanizmalar dört kategoriye ayrılır; humoral etkenler, hemodinamik etkenler, podosit zedelenmesi ve genetik predispozisyon (4). Humoral mekanizmayı destekleyen en önemli bulgular, IgM ve C3 içeren depozitlerin renal biyopsi örneklerinde saptanması, immünosupresifler ve plazmaferez gibi tedavi yaklaşımları ile proteinürinin azalmasıdır (4).

**Yazışma adresi:** Uz. Dr. Erkan Dervişoğlu  
Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Nefroloji BD, Umuttepe Yerleşkesi, Kocaeli  
Tel: 0 (262) 303 70 41  
Faks: 0 (262) 303 70 03  
E-posta: dervisoglu@yahoo.com

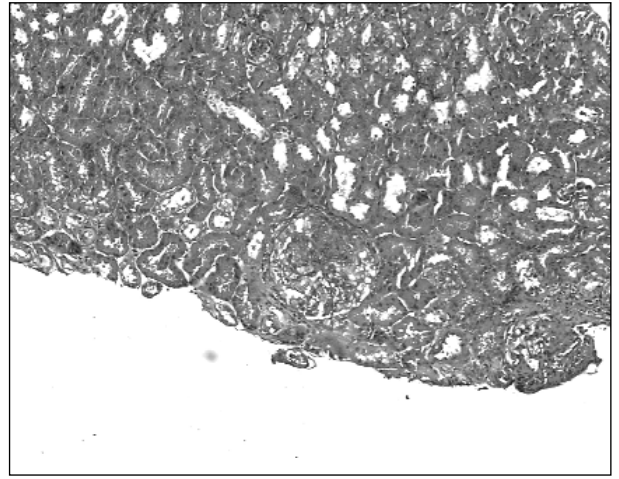
Oral steroid tedavisi erişkin FSGS'li hastaların tedavisinde birincil seçeneği oluşturmaktadır (5). Bu tedavinin kullanımını sınırlandıran nedenlerin başında uzun bir tedavi süresine gereksinim olması ve steroid kullanımına bağlı olarak gelişen yan etkiler gelmektedir (5). Steroid tedavisinin diğer tedavi alternatifleri ile kıyaslandığı büyük ölçekli, kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, bu tedavi ile primer yanıt oranlarının %25 ile %60 arasında değiştiği bilinmektedir (6). Ülkemizde ise FSGS'li hastalarda steroid tedavisinin erken ve geç sonuçlarının bildirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada tek bir merkezde FSGS tanısı konulan ve steroid tedavisi alan hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastaların tedavi altında olduğu dönemdeki klinik ve laboratuvar özellikleri de incelenmiştir.

### **Gereç ve Yöntem**

Çalışma, Eylül 2005 ile Eylül 2007 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Nefroloji polikliniğinde izlenen FSGS'li hastaların poliklinik dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi esasına dayandırılarak yürütülmüştür. Çalışmaya dahil olma ölçütleri şunlardır: tanının böbrek biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konulmuş olması, başlangıç olarak steroid tedavisi uygulanmış olması, insan bağışıklık eksikliği virüsü (human immunodeficiency virus: HIV) bulunmaması, ilaç ya da madde bağımlılığı olmaması. İlk tedavi olarak siklosporin veya siklofosamid kullanan, altı aydan kısa süre izlenen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kliniğimizde primer FSGS tedavisinde 1 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon başlanmakta, yan etki ve tedaviye yanıt durumuna göre doz altıncı haftadan sonra 0.6-0.8 mg/kg/gün'e düşürülüp izlemeye devam edilmektedir. Eğer hasta hipertansif ise tedaviye anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) eklenmektedir. Çalışmada hastaların tedavi öncesi vücut kütle indeksi (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basınçları, kan üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albümin, kolesterol, trigliserid, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ve kreatinin klirensi değerleri başlangıç verileri olarak kaydedilmiştir. Aynı veriler tedavinin altıncı ayında, izlemin devam ettiği hastalarda 12. ve 24. ayların sonlarında tedavi sonrası değerler olarak kaydedilmiştir. Çalışmada bu bilgiler kullanılmış, veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan



**Şekil.** İnceleme alanına giren 2 glomerülde mezengial matrikste genişleme, hafif derecede mezengial hücre artışı ve segmental skleroz izlenmektedir (Hematoksilen-Eozin, x100).

sonra istatistiksel analiz yapılarak hastaların steroid tedavisine verdikleri yanıtı göre değerlendirilmiştir. Tedavi sonuçları, tam remisyon, kısmi remisyon ve tedaviye yanıtız olarak üç grupta toplanmıştır.

İlk altı aylık tedavi sonunda günlük proteinüri miktarı 500 mg'ın altında ve eşzamanlı serum albümin düzeyi 3.5 g/dL'nin üzerinde olanlar tam remisyonunda, günlük proteinüri miktarı 500 mg-3.5 g arasında, serum albümini 0.5 g'dan fazla yükselmiş ve aynı zamanda serum kreatinin miktarı %30'un üzerinde artmamış olanlar kısmi remisyonunda, diğer durumlardaki hastalar ise tedaviye yanıtız olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler, SPSS programında yapılmıştır. Sonuçlar ortalama değer ± standart sapma olarak gösterilmiş, ayrıca sayı ve yüzde olarak değerlendirilmiştir. Bireysel olarak hastalarda tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan veriler için eşleştirilmiş *t* testi (paired *t* test), normal dağılıma uymayan veriler (BUN ve proteinüri miktarı) için Wilcoxon işaretli sıra testi (signed-rank test) kullanılmıştır. *P* değerinin 0.05'in altında olması anlamlılık değeri olarak kabul edilmiştir.

### **Bulgular**

Çalışma döneminde kliniğimizde toplam 47 hastanın primer glomerülo nefrit tanısı ile izlendiği ve tedavi edildiği saptanmıştır. Bu hastaların 11'ine (%23) (8 erkek, 3 kadın; ortalama yaş 29 ± 7 yıl) primer FSGS tanısı konularak prednizolon tedavisi

**Tablo I.** Fokal segmental glomerülosklerozlu 11 hastanın steroid tedavisi öncesi ve altı aylık tedavi sonrası klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişken	Tedavi öncesi	Tedavinin 6. ayı	P
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	25±4.5	25.6±5.4	0.438
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122±21	132±16	0.143
Diastolik kan basıncı (mmHg)	79±9	86±9	0.142
BUN (mg/dL)	20±12	28±19	0.093
Serum kreatinin (mg/dL)	1.38±0.7	1.35±0.6	0.828
Hemoglobin (g/dL)	13.5±1.8	13.4±1.4	0.839
Total protein (g/dL)	6.7±1.4	6.5±0.6	0.589
Albümin (g/dL)	3.3±1.3	4±0.4	0.088
Total kolesterol (mg/dL)	253±99	199±37	0.059
Trigliserid (mg/dL)	166±93	170±72	0.862
HDL-kolesterol (mg/dL)	54±11	55±17	0.937
LDL-kolesterol (mg/dL)	157±87	108±32	0.087
Kreatinin klirensi (mL/dak)	96±32	91±36	0.552
Proteinüri (mg/24 saat)	6584±4685	1718±1632	0.004

Veriler ortalama değer ± standart sapma olarak sunulmuş, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar altı çizili olarak gösterilmiştir.

uygulandığı saptanmıştır. Tüm hastalarda histopatolojik olarak klasik tipte primer FSGS olduğu belirlenmiştir. Bir hastamıza ait böbrek biyopsi materyalinin ışık mikroskopik görüntüsü Şekil'de sunulmaktadır.

On bir hastanın altısının steroid tedavisine ek olarak ACE inhibitörü ile tedavi edildiği görülmüştür. Bu 11 hastanın ilk altı aylık izlem sonunda beşinin (%46) tam remisyonda, dördünün (%36) kısmi remisyonda, ikisinin (%18) ise tedaviye yanıtı olmadığı tespit edilmiştir. Tablo I'de bu hastaların tedavi öncesi ve ilk altı aylık tedavi sonrası klinik ve la-

boratuvar özellikleri sunulmuştur. Steroid tedavisi ile altı aylık tedavi sonunda günlük idrarla protein atılımında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (tedavi öncesi: 6584±4685 mg/24 saat, tedavi sonrası: 1718±1632; p=0.004). Kan albümin düzeyinde ise artış gözlemlenmiş, ancak fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir (p=0.088). Tablo II'de bu hastaların bireysel olarak tedavi öncesi ve altı aylık tedavi sonrası günlük proteinüri miktarları sunulmaktadır.

Altı aylık izlem sonrasında remisyonda olan beş hastadan birinin ilk altı aylık tedaviyi yeni tamam-

**Tablo II.** Fokal segmental glomerülosklerozlu hastaların bireysel olarak tedavi öncesi ve altı aylık tedavi sonrası günlük proteinüri değerleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tedavi öncesi proteinüri (mg/gün)	Tedavinin 6. ayındaki proteinüri (mg/gün)
K.Y	25	E	2108	2786
E.B.	32	E	4398	441
A.K.	43	E	1275	59
V.O.	29	K	3882	389
Y.K.	23	E	10765	1000
Y.M.	21	E	1506	430
M.Ş.	27	E	9655	133
Ş.K.	20	E	9852	2775
F.A.	38	K	9744	2856
H.E.	30	K	3815	3105
M.T.	29	E	15428	4934

ladığı ve izlemin devam ettiği, birinin 12. ayın sonunda, bir diğerinin 24. ayın sonunda halen remisyonunda olduğu saptanmıştır. İki hastanın ise kontrol ziyaretlerine devam etmediği tespit edilmiştir. Kısmi remisyonundaki dört hastadan birinin 12. ay sonundaki kontrolde remisyonundan çıktığı, iki hastanın 12. ay sonunda halen remisyonunda olduğu, bir hastanın ise yine kontrol ziyaretlerine gelmediği görülmüştür. Tedaviye yanıtız hastalardan birinde spesifik tedavi kesilmiş, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve lipid düşürücü ilaçlarla tedaviye devam edilmiştir. Diğerinde ise tedavinin altıncı ayında steroide bağlı akciğer nokardiyozu tespit edilerek prednizolon tedavisi sonlandırılmış, ACE inhibitörü ve lipid düşürücü ilaç kullanımına devam edilmiştir.

### **Tartışma**

Bu çalışmada steroid tedavisi ile primer FSGS'li hastalarda ilk altı ay sonunda %46 oranında tam remisyon elde edilebildiği gösterilmiştir. İzlenen hastalardan sadece birinde steroid tedavisine bağlı ciddi yan etki ortaya çıkmıştır. Steroid tedavisinin FSGS'li hastalarda iyi tolere edilen ve erken dönem tedavi başarısı açısından oldukça yüz güldürücü sonuçlar sağlayan bir tedavi seçeneği olarak ön plana çıktığı söylenebilir.

FSGS'nin tedavi edilmediğinde büyük oranda SDBY ile sonuçlandığı, spontan remisyonların ise nadir olduğu göz önünde bulundurulduğunda, tedavinin önemi ortaya çıkmaktadır. Tedavi hedefi olan tam remisyon elde edilemese de proteinüriyi nefrotik sınırların altına düşürmek için her türlü agresif tedavi uygulanmalıdır (7). Proteinüriyi durdurmanın glomerüler sklerozu tam anlamıyla engellediği kanıtlanamamakla beraber, öncelikle amaç böbrek yetmezliğine gidışı durdurmak veya geciktirmek olmalı, bu arada da nefrotik sendromla ilgili komplikasyonlar engellenmeli, hastaların semptomları azaltılmalıdır (7). FSGS'de optimum tedavinin zorluğu, tedavilerin çoğunun ampirik olması ve ileriye yönelik kontrollü çalışma sayısının azlığı bu konuda bir görüş birliği oluşmasındaki zorluğun temelini oluşturmaktadır (4). Giriş bölümünde de bahsedildiği gibi oral steroid tedavisi erişkin FSGS'li hastaların tedavisinde birincil seçeneği oluşturmaktadır (5). Tedaviye oral yolla 1 mg/kg/gün dozunda prednizolon ile başlanması ve dozun 6-8. hafta sonunda azaltılmaya başlanması önerilmektedir (6). Steroid tedavisine en az altı ay süreyle devam edilmeli ve yanıt

ondan sonra değerlendirilmelidir (8). Bu sürenin sonunda yanıt vermeyen hastalar steroide dirençli olarak tanımlanabilir. Steroide dirençli olgularda 4-6 mg/kg/gün dozunda siklosporin kullanımı (4 ile 6 ay süreyle) önerilmektedir (6). Steroide dirençli olgularda tedavi sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada siklosporin kullanımı ile olguların %70'inden fazlasında tam veya kısmi remisyon elde edildiği bildirilmiştir (9). Siklofosfamid kullanımı steroide dirençli olgularda siklosporinin ardından ikinci seçenek olarak ön plana çıkmaktadır. Primer FSGS'de önerilen diğer tedavi ilaçları takrolimus, mikofenolat mofetil ve sirolimustur (8).

FSGS'nin patogenezi hakkındaki hipotezlerden biri de dolaşan sitokin ya da büyüme faktörü yapısındaki bir faktörün artmış glomerüler permeabileden sorumlu olabileceğine ilişkindir. Buna dayanılarak plazmaferez hem primer FSGS'de hem de hastalığın renal allografttaki tekrarlamasında kullanılabilir (4). Bununla birlikte plazmaferezin renal allograftta tekrarlayan FSGS harici durumlar için kullanımının üstünlüğü gösterilememiştir (8). FSGS'nin tedavisinde immünosupresif ilaçların dışında, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve lipid düşürücü ilaçlar da kullanılmaktadır (4). Çalışmamızda steroid tedavisine yanıtızlık ve enfeksiyon gelişimi nedeniyle steroid tedavisi sonlandırılan hastalarda siklosporin kullanılmadığı, tedaviye ACE inhibitörleri ve lipid düşürücü ilaçlarla devam edildiği saptanmıştır.

Çalışmamızda primer FSGS tanısı ile steroid tedavisi verilmiş hasta sayısının az oluşu, verilerin geriye dönük olarak toplanmış olması ve bazı hastaların uzun süreli izlenememesi, sonuçlarımızı yurtdışında yapılmış diğer çalışmalarla karşılaştırmada güçlüğüne neden olmuştur. Ayrıca Tablo II'de de görüldüğü gibi üç hastanın tedavi öncesi günlük proteinüri miktarının nefrotik düzeyin altında olması, bu hastaların steroid tedavisine verdiği yanıtın yanıtıcı olarak iyi görünmesine yol açmış olabilir.

Mevcut çalışma, ülkemizdeki FSGS'li hastalarda steroid tedavisine verilen yanıtın değerlendirildiği, net sonuçlar veren bir çalışma olarak öne çıkmaktadır. Çalışmanın sınırlılığına rağmen steroid tedavisi ile erken dönemde hastalığın remisyonu açısından yüz güldürücü sonuçlar elde edilebildiği gösterilmiştir.

### **Kaynaklar**

1. Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1333-1340.
2. 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. *Q J M* 2005;98:443-449.
3. Paik KH, Lee BH, Cho HY, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:389-395.
  4. Kalman S. Çocukluk çağında steroide dirençli nefrotik sendromda önemli bir neden olan fokal segmental glomerülosklerozda tedavi yaklaşımları. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004;46:183-188.
  5. Tumlin JA, Miller D, Near M, Selvaraj S, Hennigar R, Guasch A. A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:109-116.
  6. Appel GB, Pollak MR, D'Agati V. Focal segmental glomerulosclerosis: Genetic and spontaneous causes. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (eds). *Comprehensive clinical nephrology*. Mosby Elsevier, Philadelphia 2007, pp 217-230.
  7. Bak M, Ağın H, Çalkavur Ş. Pediatrik fokal glomerülosklerozun tedavisi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 2004;13:183-192.
  8. Appel GB, Crew RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. In: Greenberg A (eds), *Primer on Kidney Diseases*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005, pp178-182.
  9. 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 Int* 1999; 56: 2220-2226.