

İmmüsupresif Tedavilere Dirençli Birincil Fokal Segmental Glomerulosklerozlu Hastalarda Takrolimusun Etkinliği

Efficacy of Tacrolimus in Patients with Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Resistant to Immunosuppressive Treatments

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmada, tedaviye dirençli birincil fokal segmental glomerulosklerozlu (FSGS) hastalarda takrolimusun etkinliğini ve güvenilirliğini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Bu prospektif çalışma steroidlere dirençli 9 birincil FSGS'li hastayı kapsadı (5 kadın/4 erkek). Hastaların en az altı ay öncesinden kortikosteroidler dışındaki immüsupresif tedavileri kesildi. Takrolimus tedavisi (4 mg/gün) başlandı. Tedavi öncesi ve sonrası günlük idrar protein atılımı, serum kreatinin, albumin ve kolesterol düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR: Başlangıçta ortalama günlük idrar protein atılımı, serum kreatinin ve albumin düzeyleri sırasıyla $4,7 \pm 3,3$ g/gün, $1,2 \pm 0,6$ mg/dL ve $3,5 \pm 0,7$ g/dL idi. Tedavinin 1. Ayından itibaren günlük idrar protein atılımı anlamlı azaldı. 6. ayda 3 hastada tam düzelme (%33), 2 hastada kısmi düzelme (%22) başarıldı. 3 hasta tedaviye dirençli idi. Tedavi sonrası serum albumin, kreatinin ve kolesterol düzeylerinde bazal düzeyler ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu.

SONUÇ: Tedaviye dirençli birincil FSGS'li hastalarda takrolimus güvenilir ve etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak tam ve kısmi düzelmeye giren tüm hastalarda tedavi çekildiğinde depresme eğilimi olması, tedavi bağımlılığını göstermektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kortikosteroid, Fokal segmental glomeruloskleroz, Nefrotik sendrom, Takrolimus

ABSTRACT

OBJECTIVE: We investigated the efficacy and safety of tacrolimus in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) resistant to treatment in this study.

MATERIAL and METHODS: This prospective study included 9 patients (5 female/4 male) with FSGS resistant to steroids. Their immunosuppressive treatments except corticosteroids were stopped at least six months previously. Tacrolimus (4 mg/day) treatment was administered. The daily urinary protein excretion, serum creatinine, albumin and total cholesterol values were measured before and after treatment.

RESULTS: The mean level of daily urinary protein excretion, serum creatinine and serum albumin at the baseline was 4.7 ± 3.3 g/day, 1.2 ± 0.6 mg/dL, and 3.5 ± 0.7 g/dL, respectively. The daily urinary protein excretion significantly reduced from the 1st month of the treatment. At the 6th month, complete remission was achieved in 3 patients (33%) and partial remission in 2 patients (22%). 3 patients were resistant to the treatment. There was no difference in serum albumin, creatinine and cholesterol levels after the treatment when compared to the baseline levels.

CONCLUSION: Tacrolimus is a safe and effective treatment in patients with FSGS resistant to treatment. However, the tendency to relapse in all patients who have complete or partial remission when the treatment was withdrawn demonstrates dependence on treatment.

KEY WORDS: Corticosteroids, Focal segmental glomerulosclerosis, Nephrotic syndrome, Tacrolimus

Mehmet USTA¹

Alparslan ERSOY²

Cuma Bülent GÜL²

Serdar KAHVECİOĞLU³

İbrahim AKDAĞ⁴

Mustafa GÜLLÜLÜ²

Mahmut YAVUZ²

Kamil DİLEK²

Mustafa YURTKURAN²

- 1 Bursa Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Bursa, Türkiye
- 2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- 3 Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Bursa, Türkiye
- 4 Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Rize, Türkiye

Geliş Tarihi : 07.11.2010

Kabul Tarihi : 04.12.2010

Yazışma Adresi:

Mehmet USTA

Bursa Devlet Hastanesi,

Nefroloji Kliniği,

Bursa, Türkiye

Tel : 0 224 280 28 00

E-posta : nefrousta@hotmail.com

GİRİŞ

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan birincil fokal segmental glomerulosklerozlu (FSGS) hastalar genellikle 6–8 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliğine ulaşır (1,2). Proteinürinin varlığı renal hasarın ilerlemesine yol açar. Steroid veya immünesupresif ilaçlar ile proteinürinin kısmen veya tamamen azaltılması bu ilerlemeyi yavaşlatabilir (3). Günümüzde bu hastalarda tedavide kullanılan en önemli ajanlar kortikosteroidlerdir. Ancak hastaların %40–50’si bu tedaviye yanıt vermez. Relapslar, steroid bağımlılığı veya kortikosteroid kullanımının kontrendike olması alternatif tedavileri gerektirir (4,5). Birkaç çalışma kalsinörin inhibitörü siklosporin A’nın (CsA) FSGS’li erişkin ve çocuk hastalarda %25–30 arasında düzelme sağladığını göstermiştir (6–9). Etki mekanizması siklosporine benzer olan diğer bir immünesupresif ilaç takrolimustur. Takrolimus (TAC, FK 506) *Streptomyces tsukubaensis*’ten izole edilen bir makrolid antibiyotik olup, selektif olarak CD4 pozitif yardımcı T lenfosit aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe etmektedir. Yapılan bir çalışmada, CsA’ya dirençli veya bağımlı proteinürili idiyopatik FSGS’li hastalarda steroid ile TAC kombine kullanılmış ve hastaların %68’de proteinüride düşme sağlanmıştır (10). Bu çalışmada, tedaviye dirençli birincil FSGS’li hastalarda TAC’ün etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Ekim 2000–Mart 2003 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Polikliniğinde gerçekleştirildi. Hastalardan sözlü onam alındı. Tedaviye dirençli birincil FSGS tanısı alan normotansif 9 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda FSGS tanısı renal biyopsi ile konuldu. Tüm biyopsiler kendi merkezimizde tek bir nefropatolog tarafından incelendi. Morbid obezite, AIDS, analjezik nefropatisi, reflü nefropatisi, eroin ilişkili nefropati gibi ikincil formlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya serum kreatinin düzeyi 3 mg/dL ve altında olan hastalar alındı. Hastaların idrar protein atılımları 2,2–11 g/gün arasında idi.

Hastalar ek tuz almamaları dışında diyet konusunda serbest bırakıldı. Tüm hastalara ilk tedavi olarak oral 1 mg/kg/gün prednisolon başlandı. Yanıtsız olgularda azathioprin, siklofosfamid veya CsA kullanıldı. 7 hasta TAC tedavisi başlanmadan önce en az altı ay süre ile immünesupresif tedavi almıyordu. Tedaviye kısmi yanıtı 2 hasta (3 ve 6 numaralar), düşük doz prednisolon (15–20 mg/gün) ve angiotensin II reseptör antagonisti losartan (50 mg/gün) kombinasyon tedavisi alıyordu. Bu hastalarda tedaviler kesilmeden TAC başlandı. Diğer hastalar herhangi bir immünesupresif, antihipertansif, anti-proteinürik veya böbrek işlevlerini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı. Dislipidemili hastalar (LDL–kolesterol düzeyi >200 mg/dL) simvastatin (20–40 mg/gün) tedavisi kullanıyordu. TAC 12 saatte bir 2 mg dozunda toplam 4 mg/gün olarak verildi.

İdrar protein atılımının 3,5 g/gün’ün üzerinde olması nefrotik ve 3,5 g/gün’ün altında olması nefritik düzeyde proteinüri olarak tanımlandı. Nefrotik sendrom proteinürinin 3 g/gün’ün üzerinde olması, hipoalbuminemi (<3,5 g/dL) ve ödem varlığı ile tanındı. Birbirini izleyen 3 ayda yapılan 3 kontrolde proteinürinin <0,3 g/gün olması tam düzelme, idrar protein atılımının 0,3–2 g/gün olması kısmi düzelme ve 6 aylık tedavi sonrası hala nefrotik düzeyde proteinüri varlığı TAC direnci olarak kabul edildi (11). Akut TAC nefrotoksitesisi bazal serum kreatinin düzeyine göre %25 artış olması ve %25 doz azaltılması sonrasında düzelme sağlanması olarak değerlendirildi.

Hastalar çalışmaya alınmaları sonrası ilk ay haftada bir kez kontrole çağrıldı. İlk ay sonrasında kontrolleri altı ay süresince ayda bir kez olacak şekilde devam etti. Her kontrolde hastaların klinik durumları, sistolik ve diyastolik kan basınçları değerlendirildi. Hastaların serum kreatinin, elektrolit, glukoz, total protein, albumin, lipid düzeyleri, karaciğer fonksiyonları ve 24 saatlik idrar protein atılımları ölçüldü. Ayrıca her kontrolde serum TAC çukur düzeyi tüm hastalarda ölçüldü. Kan düzeyi 4–8,5 ng/mL arası olarak hedeflendi. Kan TAC düzeyi mikropartikül enzim immunoassay (MEIA) yöntemi ile LMX analizörde (Abbott Laboratories, IL, USA) ölçüldü.

İstatistiksel analiz, SPSS 8 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı yardımı ile yapıldı. Tüm sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde verildi. Değişkenlerin karşılaştırmasında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. P <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların özellikleri Tablo I’de verilmiştir. Yaş ortalamaları 31,6 ± 9,5, TAC tedavisi başlanmadan önceki izlem süresi ortalama 47,5 ± 13,4 ay (aralık: 26–72) idi. Hastaların 24 saatlik

Tablo I: Hastaların özellikleri.

Hasta No	Yaş / cinsiyet	Tanı süresi (ay)	Önceki tedaviler	Sonuç
1	23/K	39	P	Yanıtsız
2	34/K	48	P, AZA	Yanıtsız
3	46/K	45	P	Kısmi yanıt
4	22/E	52	P, CsA	Yanıtsız
5	42/K	26	P, AZA	Yanıtsız
6	27/E	60	P	Kısmi yanıt
7	23/E	36	P, CsA, Cyph	Yanıtsız
8	42/E	72	P, AZA	Yanıtsız
9	26/K	50	P, CsA	Yanıtsız

K: kadın, **E:** erkek, **P:** prednisolon, **AZA:** azathiopirin, **CsA:** siklosporin, **Cyph:** siklofosfamid

İdrar protein atılım düzeyleri başlangıçta $4,7 \pm 3,3$ g/gün, TAC tedavisinin 1. ayında $3,9 \pm 3,3$ g/gün, 3. ayında $3,3 \pm 3,5$ g/gün ve 6. ayında $3,1 \pm 3,6$ g/gün olarak saptandı. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, 1. aydaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,057$), 3. ve 6. aydaki azalmalar ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,012$). 1. ve 3. aylar arasındaki fark anlamlı ($p = 0,035$) iken 3. ve 6. aylar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Bazal ($1,28 \pm 0,62$ mg/dL) ve 6. aydaki ($1,28 \pm 0,67$ mg/dL) serum kreatinin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Bazal serum albumin ($3,5 \pm 0,7$ mg/dL karşılık $3,7 \pm 0,8$ g/dL, $p = 0,055$) ve total kolesterol (241 ± 80 mg/dL'ye karşılık 233 ± 80 mg/dL, $p > 0,05$) düzeyleri 6. ay ölçümleri ile karşılaştırılabilir.

Hastaların 4'ünde nefritik (3, 5, 6 ve 9 numaralar), 5'inde ise nefrotik düzeyde proteinüri vardı (1, 2, 4, 7 ve 8 numaralar). Tedavinin 6. ayında, üç hastada tam düzelme (3, 6 ve 9 numaralar) ve iki hastada kısmi düzelme sağlandı (2 ve 5 numaralar). Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalardan üçünde (4, 7 ve 8 numaralar) idrar protein atılımında anlamlı değişiklik gözlenmedi. Bir hastada (5 numara) serum albumin düzeyinde belirgin yükselme gözlenirken, bir hastanın (2 numara) serum kolesterol düzeyi belirgin olarak azaldı. Diğer hastalarda belirgin değişiklik gözlenmedi. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan üç hastanın tedavi sonrası pretibial ödemlerinde değişiklik yoktu. Uzun süreli çoklu ilaç tedavilerine karşın uzamış düzelme sağlanamamış bir hastamızda (7 numara) sebat eden yaygın ödem, hipoalbuminemi ve hiperlipidemi nedeniyle 6. aydan sonra medikal nefrektomi gerekti. Verilen tedavi ile en az üç ay tam düzelen hastaların tedavisi üç ay daha devam ettikten sonra kesildi. Tedavi kesildikten sonraki 1. ay kontrolünde tüm hastalarda depresme gözlemlendi.

En az 6 aylık tedavi süresince TAC iyi tolere edildi. Tedavi süresince bir hastada (2 numara) spontan gerileyen hafif tremor, aile öyküsü olan bir hastada da oral antiglisemik ilaçlarla kontrol edilen diabetes mellitus gelişti. Hiçbir hastamızda TAC nefrotoksitesi olmadı. Hastaların bireysel laboratuvar değerlerindeki değişiklikler Tablo II'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, steroid dahil farklı tedavilere dirençli 9 FSGS'li hastada (5'i nefrotik, 4'ü nefritik proteinürili) 6 aylık TAC tedavisinin idrar protein atılımını 3. aydan itibaren anlamlı azalttığı, ancak tedavi kesilince bu düzelmeye devam etmediği gözlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda tedaviye dirençli hastalarda kalsinörin inhibitörlerinin (CsA) proteinüriyi azaltabileceği gösterilmiştir (12). Günlük tek doz CsA, 21 FSGS'li çocuktan 11'inde tam düzelme, 5'inde kısmi düzelme sağlamıştır (13). Erişkinlerde CsA tedavisi 1995'te Avrupa'da (14) ve Amerika'da (15) yapılan çalışmalarla değerlendirilmiştir. Fransız Nefroloji Derneğinin yaptığı çalışmada 46 nefritik düzeyde proteinürisi olan hastanın 11'inde (%24) düzelme sağlanırken, 35'inde (%76) yanıt alınmamıştır (16). En düşük yanıt oranı steroid direnci olan grupta (%20) olmuştur. Bu çalışmaların hemen hepsinde ilaç en az 6 ay kullanılmıştır. Nefrotik sendromlu hastalarda düzelme zamanı analiz edildiğinde, düzelme için maksimum zamanın 6 ay olduğu, daha uzun süreli kullanımlarda düzelme oranının değişmediği bildirilmiştir (16).

TAC'un temel etkisi T-hücre aracılı lenfokin üretiminin inhibisyonu ile lenfokin üretimine bağlı glomerül bazal membranın elektriksel seçici geçirgenliğindeki iyileşmedir. Böylece başlıca immünolojik defekti veya glomeruler filtrasyon hızındaki (GFR) azalmayı düzeltir. Bununla beraber

Tablo II: Takrolimus tedavisi ile hastaların idrar protein atımları, serum kreatinin, albumin ve total kolesterol değerlerindeki değişiklikler.

Hasta No	İdrar protein atılımı (g/gün)				Kreatinin (mg/dL)		Albumin (g/dL)		Kolesterol (mg/dL)	
	Bazal	1. ay	3. ay	6. ay	Bazal	6. ay	Bazal	6. ay	Bazal	6. ay
1	4	5	2,2	2,2	1,3	1,3	3,8	3,9	229	220
2	3,5	2,5	2,2	2,0	2,0	1,9	3,4	3,6	240	160
3	2,2	1,5	0,6	0	0,7	0,7	4,3	4,3	170	179
4	7	6	6,5	6	0,8	0,8	3,2	3,0	230	260
5	2	1,4	1,4	0,8	1,4	1,3	3,7	4,4	180	203
6	2,4	0,9	0	0	2,4	2,6	4,4	4,8	165	165
7	12	10	9,8	10	0,8	0,7	2,4	2,5	426	422
8	7	7,6	7,0	7,0	1,6	1,7	2,4	2,6	290	273
9	2,2	1	0,6	0,2	0,6	0,6	4,2	4,4	245	220

proteinürideki azalma, immünolojik defektin düzelmesinden çok bazal membranın seçici geçirgenliğindeki geri-dönüşümlü değişiklikler ile ilişkili olabilir (17,18). Sıçan çalışmasında TAC anti-Thy 1.1 monoklonal antikörler ile proteinüri ve glomerüler lezyonlarda iyileşme sağlamıştır (19). TAC steroide dirençli 7 nefrotik sendromlu hastada (4 FSGS, 1 membranöz glomerülonefrit, 1 mezangioproliferatif glomerülonefrit, 1 membranoproliferatif glomerülonefrit) kullanıldığında; 4'ünde 3. aydan sonra, 1'inde 6. aydan sonra proteinürüyü subnefrotik düzeylere kadar azaltmıştır. Ama 2 hastada tedavi geçici olarak kesildiğinde depresme olmuştur (20). CsA'ya dirençli veya bağımlı idiyopatik FSGS'li hastalarda altı ay TAC ile steroid kombinasyon tedavisi proteinüride %68 azalma sağlamakla birlikte, tedavisi kesilince %76 depresme gelişmiştir (10).

FSGS'li hastalarda tedavide farklı ajanlar kullanılmıştır. Ancak bu çalışmalar genellikle sınırlı sayıda hastayı içeren ya da geriye dönük olan çalışmalardır. Çoğunda tedavi süreleri kısa tutulmuştur. Antimetabolit azathioprin (AZA) ile 3-4 yıl tedavi edilen hastalarda iyi düzelme oranları bildirilmiştir (5,21). Birçok araştırmacı tarafından siklofosfamid ve klorombusil ikincil tedavi olarak kullanılmıştır (22). Dirençli idiyopatik nefritik sendromlu hastalarda mikofenolat mofetil (MMF) bir diğer seçenek olmuştur (23). Yineleyici FSGS (n: 2) veya minimal değişiklik hastalığı (n: 5) olan hastalarda MMF ile 6 hastada tam düzelme, 1 hastada kısmi düzelme sağlanmıştır. Bu hastalarda serum albumin düzeyinde 12 aydan sonra anlamlı bir düşme gözlenmiştir. Çeşitli özgül tedavilere karşın proteinürisi devam eden kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, proteinürinin renal toksisitesini ve proteinüriye ikincil gelişen komplikasyonları engellemek için angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve angiotensin II reseptör antagonistleri de denenmiştir (24,25). Daha önce yaptığımız çalışmalarda, immünesupresif tedaviye dirençli FSGS'li veya diğer kronik glomerülonefritli hastalarda losartan ile proteinüride anlamlı azalma saptadık (26,27). Son bir metaanaliz birincil glomerülonefritlerde monoterapi ile karşılaştırıldığında dual blokaj uygulamasının proteinürüyü azaltmada daha etkili olduğunu ve IgA nefropatisi dışında da bunun doğru olduğunu göstermiştir (28). Çalışmamızda özellikle non-nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların hepsinde proteinüride anlamlı azalma olmasına rağmen, nefrotik düzeyde proteinürili hastaların sadece 2'sinde cevap alındı. Bu çalışma, sadece dirençli FSGS'li hastalar dahil edildiği ve tek merkez deneyimi olduğu için düşük hasta sayısı içermiştir. Ayrıca diğer çalışmalara benzer olarak tam ve kısmi düzelmeye giren tüm hastalarımızda tedavi kesilince depresme gelişmesi, hastaların tedaviye bağımlı olduğunu göstermektedir. FSGS'li hastalar kötü prognoza sahiptir. Bu hastalarda ilk tedavi seçeneği steroidlerdir ve en az altı ay devam etmelidir. Alkilleyici ajanlar ve azathioprin, steroide dirençli formlarda çok etkili değildir. CsA dozu tolere edildiğinde steroid ile birlikte iyi bir seçenektir. TAC'un CsA'ya avantajı için yeterli kanıt yoktur (29). Sonuç olarak çalışmamız daha fazla sayıda dirençli FSGS hastasını içeren gruplarda başka araştırmalar yapılmasını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Şengül E, Eyileten T, Müjdat Yenicesu M: Fokal segmental glomeruloskleroz. *Turk Neph Dial Transpl* 2009; 18(3): 147-151
2. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Primary fokal segmental glomerulosklerosis: Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-783
3. Burgess E: Management of fokal segmental glomerulosklerosis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55: 26-27
4. Dervişoğlu E, Altun EA, Kalender B, Yılmaz A, Yıldız K: Primer fokal segmental glomerulosklerozlu hastalarda steroid tedavisinin sonuçları. *Turk Neph Dial Transpl* 2008; 17(2): 69-73
5. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C: The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991; 36(2): 53-59
6. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvarghi E, Gusmano R, Locatelli F, Pasquali S, Castellani A & Della Casa-Alberighi O: A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43(6): 1377-1384
7. Beşbaş N, Ozaltın F, Emre S, Anarat A, Alpay H, Bakkaloğlu A, Baskin E, Buyan N, Dönmez O, Düşünsel R, Ekim M, Göko F, Gür-Güven A, Kavukçu S, Mir S, Sönmez F: Clinical course of primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in Turkish children: A report from the Turkish Pediatric Nephrology FSGS Study Group. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 255-261
8. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Caallad P, Collaborative Group of the Societe de Nephrologie: Long term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic sendrom. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-1456
9. Lee HY, Kim HS, Kang CM, Kim SG, Kim MJ: The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic sendrome with minimal change disease and fokal segmental glomerulosklerosis: A multicenter study in Korea. *Clin Nephrol* 1995; 43: 375-381
10. Segarra A, Vila J, Pou L, Majó J, Arbós A, Quiles T, Piera LL: Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: A preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(4): 655-662
11. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A: Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34(4): 618-625
12. Güllülü M, Dalkılıç E, Dilek K, Yavuz M, Ersoy A, Karakoç Y, Gönüllü G, Usta M, Yurtkuran M: Konvansiyonel immünesupresif tedaviye yanıtız primer glomerülonefrit olgularında siklosporin A tedavisinin etkinliği. *Turk Neph Dial Transpl* 1999; 8(1): 19-22
13. Chishti AS, Sorof JM, Brewer ED, Kale AS: Long-term treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children with cyclosporine given as a single daily dose. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 754-760

14. Meyrier A: Use of cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in adults. In: Tejani A, (ed.) Cyclosporin in the therapy of renal disease. Basel: Karger, 1995; 28-48
15. Korbet SM: Management of idiopathic nephrosis in adults, including steroid-resistant nephrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 1995; 4: 169-176
16. Collaborative study group of sandimmun in nephrotic syndrome: Safety and tolerability of cyclosporine A in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 35(supp): 48-60
17. Ponticelli C, Rivolta E: Cyclosporine in minimal change glomerulopathy and focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 1990; 10: 105-109
18. Li X, Li H, Ye H, Li Q, He X, Zhang X, Chen Y, Han F, He Q, Wang H, Chen J: Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 51-58
19. Ikezumi Y, Kanno K, Koike H, Tomita M, Uchiyama M, Shimizu F, Kawachi H: FK506 ameliorates proteinuria and glomerular lesions induced by anti-Thy 1.1 monoclonal antibody 1-22-3. *Kidney Int* 2002; 61(4): 1339-1350
20. McCauley J, Shapiro R, Jordan M, Scantlebury V, Vivas C, Jensen C, Starzl TE: FK 506 in the management of nephrotic syndrome after renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25(1 Pt 2): 1351-1354
21. Cade R, Mars D, Privette M, Thompson R, Croker B, Peterson J, Campbell K: Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 1986; 146(4): 737-741
22. Ponticelli C, Banfi G: Focal and segmental glomerulosclerosis. In: Ponticelli C, Glasscock RJ (eds) *Treatment of primary glomerulonephritis*. Oxford: Oxford University, pp 108-145
23. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ, Adu D: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11): 2011-2013
24. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy*. *Lancet* 1998; 352: 1252-1256
25. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G: Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int* 1998; 53: 1209-1216
26. Usta M, Ersoy A, Dilek K, Ozdemir B, Yavuz M, Güllülü M, Yurtkuran M: Efficacy of losartan in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis resistant to immunosuppressive treatment. *J Intern Med* 2003; 253(3): 329-334
27. Usta M, Dilek K, Yavuz M, Ersoy A, Güllülü M, Yurtkuran M: Anti-proteinuric effect of angiotensin II receptor antagonist losartan in cases with glomerular lesions. *Clin Nephrol* 2001; 55: 260-262
28. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, Conte G: Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: Meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 475-485
29. Meyrier A: An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 615-628