

İdiopatik Fokal Segmental Glomerüloskleroz Olgularında Tedavi ve Sonuçlar: Bağışıklığı Baskılayıcı Ajanlar ya da Renin Anjiyotensin Sistem İnhibitörleri

Treatment and Outcome of Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis: Immunosuppressive Agents or Renin Angiotensin System Inhibitors

Bu çalışma 18-22 Kasım 2009 tarihleri arasında Antalya'da yapılan 9. BANTAO kongresinde poster olarak sunulmuştur.

ÖZ

AMAÇ: Çalışmamızda birincil FSGS tanısı olan hastalarda 3 farklı tedavi yaklaşımının 12 aylık etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Böbrek biyopsisi ile FSGS tanısı konulmuş olan 70 hastanın laboratuvar ve klinik izlem özellikleri geriye dönük olarak incelendi. İkincil FSGS'li, kreatinin klirensi < 30 mL/dak/1,73 m² ve diabetes mellitus öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Toplam 51 uygun hasta (26 erkek, 25 kadın) 3 tedavi grubuna ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara (n=13) renin anjiyotensin sistemi (RAS) inhibitörleri; 2. gruptaki hastalara (n=22) kortikosteroid (KS) tedavisi; 3. gruptaki hastalara (n=16); düşük doz KS + oral siklosporin (CsA) tedavileri verilmişti.

BULGULAR: Bir yıllık izlem sonunda grup 1'de 7 hastada (%53,8) (4 tam ve 3 kısmi), grup 2'de 15 hastada (%68) (12 tam ve 3 kısmi) ve grup 3'te 8 hastada (%50) (6 tam ve 2 kısmi) remisyon gözlemlendi (p=0,483). Grup 2 (5,32±3,75 g/gün) ve grup 3'ün (5,97±4,83 g/gün) bazal proteinüri düzeyleri sırasıyla 2,03±3,16 g/gün (p=0,004) ve 2,03±2,40 g/gün (p=0,012) düzeylerine geriledi. Ancak, grup 1'deki hastaların başlangıç proteinüri düzeyleri tedavinin birinci yılında anlamlı derecede azalmadı.

SONUÇ: İdiopatik FSGS tanısı olan hastalarda tek başına steroid tedavisi ve CsA ile düşük doz steroid kombinasyon tedavisi hastalığın remisyonunu sağlamada benzer etkinlik göstermiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Fokal segmental glomerüloskleroz, İmmüsupresyon, Nefrotik sendrom, Proteinüri, Renin-anjiyotensin sistemi

ABSTRACT

OBJECTIVE: We compared the efficacy and safety of 12 months of three different treatment regimens.

MATERIAL and METHODS: We retrospectively investigated the pathological and clinical features of 70 patients with FSGS confirmed by biopsy. Patients with secondary FSGS, estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m² and history of diabetes mellitus were excluded. Eligible 51 patients were randomly assigned to receive treatment with renin-angiotensin system (RAS) inhibitors (group 1, n=13), steroid (group 2, n=22) or steroid + Cyclosporine (CsA) (group 3, n=16).

RESULTS: At the end of the one year, remission occurred in 7 patients (53.8%) (4 complete and 3 partial) in group 1, 15 patients (68%) (12 complete and 3 partial) in group 2 and 8 patients (50%) (6 complete and 2 partial) in group 3 (p=0.483). The baseline proteinuria levels of patients in group 2 (5.41±3.91 g/day) and group 3 (5.96±4.83 g/day) were significantly decreased to 2.03±3.16 g/day (p=0.004) and 2.03±2.40 g/day (p=0.012), respectively. However, the baseline proteinuria levels of patients in group 1 were not significantly decreased at one year of treatment.

CONCLUSION: Steroid treatment or CsA in combination with low-dose steroids show similar efficacy in inducing remission in patients with idiopathic FSGS.

KEY WORDS: Focal segmental glomerulosclerosis, Immunosuppression, Nephrotic syndrome, Proteinuria, Renin-angiotensin system

Yaşar ÇALIŞKAN
Hasan Tahsin ÖZPOLAT
Halil YAZICI
Berna YELKEN
Numan GÖRGÜLÜ
Nilgün AYSUNA
Aydın TÜRKMEN
Mehmet Şükrü SEVER

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp
Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 25.02.2011

Kabul Tarihi: 22.06.2011

Yazışma Adresi:

Yaşar ÇALIŞKAN

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp
Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel : 0 212 414 20 28

E-posta : ykcaliskan@yahoo.com

GİRİŞ

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) çocuk ve erişkin popülasyonlarda nefrotik sendromun en önemli nedenlerinden- dir. Erişkin nefrotik sendrom olgularından yaklaşık %35 oranında sorumludur (1,2). Histolojik olarak lezyonlar fokal glomerüloskleroz veya glomerüler kapiller kollaps, segmental hyalinozis, bazı olgularda immünofloresan incelemede IgM boyanması ve elektron mikroskopide ayaklı ("podosit") çıkıntılarının silinmesi şeklinde görülmektedir (1,2). Klinikopatolojik sendrom birincil (idiopatik), ikincil veya ailesel olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalar nefrotik sendrom komplikasyonlarının yanı sıra bağışıklığı baskılayıcı ajanların yan etkileri ve böbrek hastalığının ilerlemesi riskine sahiptirler (1-3). Tedavideki amaç kullanılan ilaçların toksisitelerinden kaçınarak remisyonun uyarılmasını sağlamaktır. Fokal segmental glomerüloskleroz tedavisinde bir çok ajan kullanılmasına karşın en iyi tedavi rejimi henüz tam olarak belirlenmemiştir. Son 20 yılda glomerüler hastalıkların tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEi) böbrek koruyucu etkileri yaygın olarak çalışılmıştır (4,5). Hipertansiyon ile ilişkili ikincil FSGS formları ve glomerüllerin yapısal uyum değişikliklerini içeren ilerleyici kronik nefropatilerin tedavisinde ACEi ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir (4,5). Birincil FSGS tanısı olan hastalarda da daha az oranda olmak üzere tedavide ACEi'nin olumlu etkileri gösterilmiştir. Kılavuzlar birincil FSGS tanısı olan nefrotik düzeyde veya daha az miktarda proteinürinin eşlik ettiği hastaların tedavisinde iyi kan basıncı kontrolünü ve ACEi [ve/veya anjiyotensin II tip I reseptör blokerleri (ARB)] kullanımını önermektedir (2,4,5). Bizde çalışmamızda birincil FSGS tanısı olan hastalarda 3 farklı tedavi yaklaşımının [1) renin anjiyotensin sistem (RAS) inhibitörleri, 2) kortikosteroid (KS), 3) düşük doz KS ve siklosporin (CsA)] 12 aylık klinik ve laboratuvar sonuçlarını geriye dönük olarak karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji kliniğinde böbrek biyopsisi ile FSGS tanısı konulmuş olan 70 hastanın (34 erkek, 36 kadın; ortalama yaş 33 ± 12 yıl) patoloji, laboratuvar ve klinik izlem özellikleri poliklinik kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesi ile değerlendirildi. Yetmiş hastadan 62'si (%88,6) birincil FSGS ve 8'i (%11,4) ikincil FSGS tanısı ile izlenmekteydi. Biyopsi ile birincil FSGS tanısı konulmuş olan, 18-65 yaş arası, kreatinin klirensi > 30 mL/dak olan ve en az 12 ay poliklinikte izlenmiş olan hastalar araştırma kapsamında incelendi. İkincil FSGS (geriye kaçış nefropatisi, tek böbrek, renal displazi, şişmanlık, siyanotik konjenital kalp hastalığı, orak hücreli anemi vb. olan hastalar) olguları ve diyabetes mellituslu hastalar çalışma dışında bırakıldı. Toplam 51 hasta (26 erkek, 25 kadın; ortalama yaş: 32 ± 11 yıl) çalışmaya alındı. Uygulanan tedavilere göre hastalar 3 tedavi grubuna ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara (n=13) RAS inhibitörleri tedavisi; 2. gruptaki hastalara (n=22) 1 mg/kg/gün metilprednisolon tedavisi; 3. gruptaki hastalara (n=16); düşük doz KS (metil prednisolon 4-16 mg/gün) + ağızda

CsA (3 mg/kg/gün) tedavileri verilmişti. İkinci ve 3. gruptaki hastalar aynı zamanda RAS inhibitörleri tedavisi almaktaydı. Kan basıncı kontrolünü sağlamak amacı ile gerek duyulduğunda RAS inhibitörlerinin dozu artırıldı ya da diğer antihipertansif ilaçlar tedaviye eklendi.

Hastaların yaş, bazal hemoglobin, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), serum kreatinin, total kolesterol, LDL-kolesterol, albumin ve proteinüri miktarları kayıt edildi. On iki aylık izlem sonunda tedavi yanıtı değerlendirildi. Günlük protein miktarı sabah ilk idrar örneğinden bakılan idrar protein/kreatinin oranı (İp/İk oranı) ile hesaplandı. Tam remisyon; proteinüri < 0.3 g/gün, serum albumin ≥ 2.5 g/dL ve kısmi remisyon; proteinüri = $0.3-3$ g/gün, serum albumin ≥ 2.5 g/dL olarak değerlendirildi. Proteinüri (İp/İk oranı) > 3 g/gün ve serum albumin < 2.5 g/dL olan hastalar tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi.

Bu geriye dönük çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun 2000 yılında gözden geçirilen edilen İnsan Deneyleri Komitesi'nin etik standartlarına uygun bir şekilde hazırlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz bilgisayarda SPSS ver. 13.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analizde: ANOVA, Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Pearson korelasyon testi kullanıldı; $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de sunulmuştur. Yaş, cinsiyet, beden kitle indeksleri (BKİ), sigara içme durumları ve hipertansiyon açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların başvuru sırasındaki böbrek işlevleri değerlendirildiğinde grup 1'de 3 hastanın (%23), grup 2'de 3 (%14) ve grup 3'de 4 (%25) hastanın serum kreatinin değerleri 1.4 mg/dL'nin üzerinde idi ($p=0,64$). Başvuru sırasında grup 1'de 3 (%23), grup 2'de 5 (%22,7) ve grup 3'de 6 (%37,5) hastada mikroskobik kanışma eşlik etmekteydi ($p=0,55$). Gruplar kan basınçları, bazal hemoglobin, serum kreatinin, total-, LDL-kolesterol ve glomerüler filtrasyon hızları (GFH) açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark bulunmadı. Grup 1'deki hastaların bazal günlük proteinüri düzeyleri ($2,65 \pm 1,61$ g/gün) grup 3'teki hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüktü ($5,97 \pm 4,56$ g/gün) ($p=0,048$). Grup 1'deki hastaların serum total protein ve albumin düzeyleri grup 2 ($p=0,028$ ve $p=0,007$) ve grup 3'teki ($p=0,002$ ve $p < 0,001$) hastaların serum total protein ve albumin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (Tablo I).

Tüm hastalar 12 ay boyunca tedavi aldılar. Tedavinin birinci yılında hastaların klinik özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir. Tedavinin birinci yılında kan basınçları, hemoglobin değerleri, serum kreatinin, total protein, albumin, proteinüri ve GFH düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo I: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

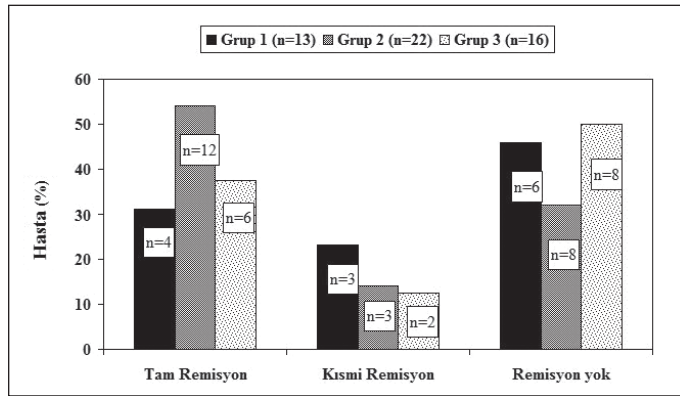
	Grup 1 RAS inhibitörleri n=13	Grup 2 KS n=22	Grup 3 Düşük doz KS+CsA n=16	p değeri
Yaş (yıl)	36±8	32±13	30±11	AD
Erkek : kadın (n)	4/9	12/10	10/6	AD
BKİ (kg/m ²)	23,9±2,8	23,7±4,1	24,1±3,3	AD
Sigara (var/yok)	3/10	2/20	1/15	AD
Hipertansiyon (n, %)	7 (%53,8)	10 (%45,5)	8 (%50)	AD
Sistolik KB (mmHg)	139±41	137±28	129±15	AD
Diastolik KB (mmHg)	91±27	87±16	83±15	AD
Hb (g/dL)	13,4±1,2	12,4±2,4	13,7±2,0	AD
Kreatinin (mg/dL)	1,01±0,30	0,95±0,40	1,04±0,58	AD
T. protein (g/dL)	6,45±1,15	5,38±1,22	4,90±0,96	0,003
Albumin (g/dL)	3,52±0,47	2,71±0,91	2,35±0,57	0,007
Proteinüri (g/gün)	2,65±1,61	5,32±3,75	5,97±4,56	0,046
GFH (ml/dak)	80±26	105±48	90±32	AD
T. kolesterol (mg/dL)	246±57	287±139	340±110	AD
LDL-kolesterol (mg/dL)	165±48	192±139	191±109	AD

Kısaltmalar: RAS: Renin anjiyotensin sistemi, KS: Kortikosteroid, CsA: Siklosporin A, AD: Anlamli değil, BKİ: Beden kitle indeksi, KB: Kan basıncı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı.

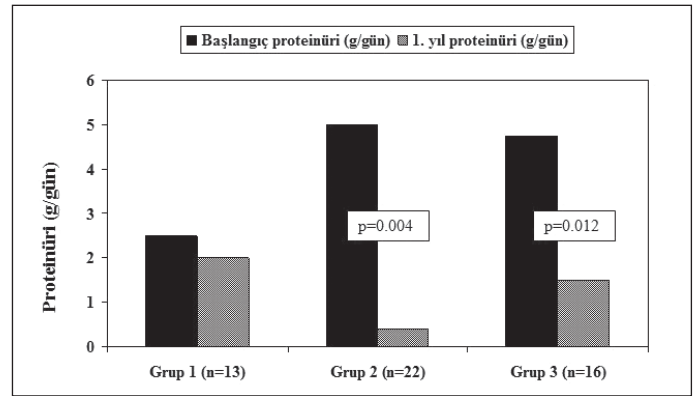
Tablo II: Tedavinin 1. yılında hastaların klinik özellikleri.

	Grup 1 RAS inhibitörleri n=13	Grup 2 KS n=20	Grup 3 Düşük doz KS+CsA n=15	p değeri
Sistolik KB (mmHg)	121±19	127±26	127±19	AD
Diastolik KB (mmHg)	82±15	83±15	84±12	AD
Hb (g/dL)	13,0±1,3	12,8±2,4	12,5±1,7	AD
Kreatinin (mg/dL)	1,40 ± 0,95	1,88 ± 2,69	2,43 ± 2,87	AD
T.protein (g/dL)	6,78±0,89	6,33±1,02	5,81±1,34	AD
Albumin (g/dL)	3,79 ± 0,46	3,72 ± 0,88	3,15 ± 1,00	AD
Proteinüri (g/gün)	1,93 ± 1,55	2,03 ± 3,16	2,03 ± 2,40	AD
GFH (ml/dak)	85±32	88±44	76±37	AD

Kısaltmalar: RAS: Renin anjiyotensin sistemi, KS: Kortikosteroid, CsA: Siklosporin A, AD: Anlamli değil, KB: Kan basıncı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı.



Şekil 1: Hasta gruplarının remisyon oranları. Grup 1'de 7 hastada (%53,8) (4 tam ve 3 kısmi), grup 2'de 15 hastada (%68) (12 tam ve 3 kısmi) ve grup 3'te 8 hastada (%50) (6 tam ve 2 kısmi) remisyon gözlemlendi (p=0.483).



Şekil 2: Grupların başlangıç ve 1. yıl proteinüri düzeyleri (ortanca). Bir yıllık tedavinin sonunda grup 2 (5 g/gün) ve grup 3'ün (4.75 g/gün) bazal proteinüri düzeyleri sırasıyla 0.4 g/gün (p=0.004) ve 1.5 g/gün (p=0.012) düzeylerine geriledi.

Tablo III: Hasta gruplarının başlangıç ve 1. yıl laboratuvar özellikleri.

	Grup 1 RAS inhibitörleri n=13	Grup 2 KS n=20	Grup 3 Düşük doz KS+CsA n=15	p değeri
Başlangıç				
Proteinüri (g/gün)	2,65±1,61	5,32±3,75	5,97±4,56	0,046
GFH (ml/dak)	80±26	105±48	90±32	AD
Kreatinin (mg/dL)	1,01±0,30	0,95±0,40	1,04±0,58	AD
Albumin (g/dL)	3,52±0,47	2,71±0,91	2,35±0,57	0,007
Birinci yıl				
Proteinüri (g/gün)	1,93 ± 1,55	2,03 ± 3,16	2,03 ± 2,40	AD
GFH (ml/dak)	72±37	88±44	71±43	AD
Kreatinin (mg/dL)	1,40 ± 0,95	1,88 ± 2,69	2,43 ± 2,87	AD
Albumin (g/dL)	3,79 ± 0,46	3,72 ± 0,88	3,15 ± 1,00	AD

Kısaltmalar: RAS: Renin anjiyotensin sistemi, KS: Kortikosteroid, CsA: Siklosporin A, AD: Anlamlı değil, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Bir yıl boyunca grup 1'de 8 hasta (%62) ACEi+ARB, 4 hasta (%31) sadece ACEi, 1 hasta (%7) sadece ARB, grup 2'de KS tedavisi ile birlikte 5 hasta (%23) ACEi+ARB, 15 hasta (%68) ACEi, 2 hasta (%9) ARB, ve grup 3'te düşük doz KS + CsA tedavisi ile birlikte 6 hasta (%46) ACEi+ARB, 7 hasta (%44) ACEi, 3 hasta ARB tedavisi aldılar. Bir yıl boyunca grup 1'de 6 hasta (%46), grup 2'de 11 (%50) ve grup 3'de 13 hasta (%75) statin tedavisi aldılar. Bir yıl boyunca grup 1'de 9 hasta (%69), grup 2'de 17 (%77) ve grup 3'de 15 hasta (%93) antiagregan tedavi aldılar.

Grup 1'de 7 hastada (%53,8) (4 tam ve 3 kısmi), grup 2'de 15 hastada (%68) (12 tam ve 3 kısmi) ve grup 3'te 8 hastada (%50) (6 tam ve 2 kısmi) remisyon gözlemlendi (p=0.483) (Şekil 1). Hasta gruplarının remisyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bir yıl içinde grup 2'deki 2 hastada (%9) ve grup 3'den 1 hastada (%6) böbrek yerine koyma tedavisine başlandı. Grup 1'den hiçbir hastada böbrek yerine koyma tedavisi gereksinimi olmadı.

Tablo IV: Hasta gruplarının başlangıç ve 1. yıl proteinüri, GFH, serum kreatinin ve albumin değerlerinin değişim oranları (ortanca değer).

	Grup 1 RAS inhibitörleri n=13	Grup 2 KS n=20	Grup 3 Düşük doz KS+CsA n=15	p değeri
Proteinüri azalma oranı (%)	34.2	89.4	65.8	0.11
GFH azalma oranı (%)	14.3	25.4	18.5	0.92
Kreatinin artış oranı (%)	14.3	14.8	18.6	0.65
Albumin artış oranı (%)	7.9	59.2	32.1	0.04

Kısaltmalar: RAS: Renin anjiyotensin sistemi, KS: Kortikosteroid, CsA: Siklosporin A, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı.

Bir yıllık tedavinin sonunda grup 2 ($5,32\pm 3,75$ g/gün) ve grup 3'ün ($5,97\pm 4,83$ g/gün) bazal proteinüri düzeyleri sırasıyla $2,03\pm 3,16$ g/gün ($p=0,004$) ve $2,03\pm 2,40$ g/gün ($p=0,012$) düzeylerine geriledi (Şekil 2) (Tablo III). Her iki grupta günlük proteinüri düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlemlendi. Grup 1'deki hastaların başlangıç proteinüri düzeylerinde tedavinin birinci yılında azalma olmasına karşın bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Bir yıllık tedavinin sonunda grup 1 ($1,01\pm 0,30$ mg/dL), grup 2 ($0,95\pm 0,40$ mg/dL) -ve grup 3'ün ($1,04\pm 0,58$ mg/dL) bazal serum kreatinin değerleri sırasıyla $1,40\pm 0,95$ mg/dL ($p=0,058$), $1,88\pm 2,69$ mg/dL ($p=0,054$) ve $2,43\pm 2,87$ mg/dL ($p=0,057$) düzeylerine yükseldi (Tablo III). Her üç grupta serum kreatinin değerlerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmasada belirgin bir yükselme gözlemlendi.

Her çalışma grubu için 12 aylık izlem sonucunda serum kreatinin, albumin, proteinüri ve GFH açısından bazal değerlere göre yüzde değişim oranları (bazal düzey ile 1. yıl sonundaki değer arasındaki değişim oranı) hesaplandı ve serum kreatinin, albumin, proteinüri ve GFH yüzde değişim oranları gruplar arasında kıyaslandı. Değişim oranları açısından sadece KS tedavi grubunda serum albumin değerindeki artış oranı istatistiksel açıdan anlamlı derecede diğer gruplardan daha yüksek bulundu. Bu sonuçlar Tablo IV'de belirtilmiştir.

Bir yıllık izlem sonucunda serum kreatinin, albumin, proteinüri ve GFH açısından bazal değerlere göre yüzde değişim oranları arasında korelasyon analizi yapıldığında, beklenildiği gibi serum kreatinin ve GFH arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,912$, $p<0,001$). Serum kreatinin ve proteinüri değerlerinin bazal değerlere göre yüzde değişim oranları arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,021$, $p=0,894$).

Bir yıllık izlem içerisinde Grup 1'de ACEi + ARB tedavisi alan iki hastada hiperpotasemi gelişti. Grup 2'de 1 hastada muhtemel KS tedavisi ile ilişkili mide ülserine bağlı üst gastrointestinal sistem kanaması ve diğer bir hasta da ağızda

kandida enfeksiyonu gelişti. Diğer hastalarda tedavi ile ilişkili önemli bir başka komplikasyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Bu geriye dönük çalışmada idiopatik FSGS tanısı olan hastalarda steroid tedavisi tek başına veya CsA ile kombinasyon tedavisinde hastalık seyrinde benzer etkinlik göstermiştir. Her iki grupta proteinüri düzeyleri başlangıç düzeylerine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldı. Renin anjiyotensin sistem inhibitörlerinin kullanıldığı grup 1'de ise başlangıç proteinüri düzeylerine göre anlamlı bir azalma gözlenemedi. Öte yandan tüm gruplarda istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşmasada da birinci yıl sonunda serum kreatinin değerlerinde belirgin artış gözlemlendi.

Öncelikle FSGS tedavisinde ilk amaç hastalığa yol açabilecek olası ikincil nedenlerin dışlanması ve hastadaki kötü prognostik faktörlerin saptanmasıdır. Günlük proteinüri miktarı 0,5-2 gr/gün olan hastalarda bağışıklığı baskılayıcı tedaviler yerine geleneksel RAS inhibitör tedavileri önerilmektedir (6). Nefrotik düzeyde proteinüri ve böbrek işlevlerinde bozukluk saptanan hastalarda ikincil nedenler dışlandıktan sonra bağışıklığı baskılayıcı tedavinin ilk seçenek olarak düşünülmesi önerilmektedir. Geleneksel tedavide sıkı kan basıncı kontrolü için ACEi ve/veya ARB tedavileri ve statin kullanımı önerilirken, bağışıklığı baskılayıcı tedavide steroidler, sitotoksik ilaçlar (siklofosfamid ve klorambusil), kalsinörin inhibitörleri (CsA ve FK 506) ve mikofenolat mofetil denenmiştir (6-8). Özellikle 6 aya kadar uzatılan steroid tedavisi ile tam düzelme oranlarının %61'e yükseldiği bildirilmiştir (9). Steroid tedavisinin genellikle 4-8. haftadan sonra kademeli olarak azaltılmak koşulu ile 1 mg/kg/gün veya 1,5-2 mg/kg/gün dozlarında başlanması önerilmektedir (6). Siklosporin A tedavisi ile de benzer düzelme oranları bildirilmiştir (10-12). Kontrollü olmayan çalışmalarda tacrolimus ile de %95 kısmi remisyon ve %85 tam remisyon oranlarını bulan yanıtlar gözlenmiştir (13,14). Cochrane veri tabanında yakın zamanda yayınlanan bir derlemede tek başına steroid veya semptomatik tedavi ile karşılaştırıldığında steroid

ile birlikte CsA kullanımının daha etkili olduğu ileri sürülmektedir (15). Ancak, özellikle, tedaviye başlarken serum kreatinin düzeyi yüksek, biyopside sklerotik glomerülü fazla olan ve 5.5 mg/kg/gün'ün üzerinde CsA alanlarda nefrotoksisite riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda da günlük proteinüri miktarları ve böbrek işlevleri birbirine benzer olan grup 2'de tek başına KS, grup 3'te ise düşük doz KS + CsA tedavileri verilmiştir. Her iki tedavi grubunda da 1 yıllık izlem sonunda günlük proteinüri miktarlarında istatistiksel açıdan anlamlı azalma sağlanmıştır. Her iki grubun günlük proteinüri miktarlarında azalma, böbrek işlevleri ve tedaviye yanıt oranları birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Ancak proteinüri düzeylerindeki azalma ile korele bulunmasa da her iki grupta 1 yıllık izlem sonunda serum kreatinin değerlerinde belirgin yükselme gözlenmiştir. Bu bulgu proteinüri düzeylerindeki azalmaya hastaların böbrek süzme işlevlerindeki bozulmanın katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Öte yandan sadece RAS inhibitörü tedavisi verilen grup 1'in başlangıç günlük proteinüri miktarı diğer gruplara göre daha düşük olmasına karşın 1 yıllık izlem sonunda ölçülen günlük proteinüri düzeyleri diğer gruplar ile benzer bulunmuştur. Ayrıca proteinüri düzeylerinde 1 yıllık izlem sonunda istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Bu duruma bazal proteinüri düzeylerinin daha düşük olması katkıda bulunmuş olabilir, ancak yine de RAS inhibisyonu ile daha anlamlı proteinüri azalması beklenmektedir. Hasta sayısının az ve geriye dönük bir çalışma olması nedeniyle sonuçları kısıtlayıcı yönleri olmasına rağmen çalışmamızda bağışıklığı baskılayıcı tedavi grubunda belirgin yan etki gözlenmemesi ve proteinüri düzeylerinde elde edilen anlamlı azalma proteinürisi nefrotik düzeylere yakın olan hastalarda bağışıklığı baskılayıcı tedaviyi bir seçenek olarak düşündürtebilir.

Gruplardaki hastaların bazal proteinüri değerlerinin çok geniş bir aralıkta dağılması ve hastalara uygulanmış olan ACE-i ve ARB tedavilerinin proteinüri üzerine olan olumlu etkilerini grup 2 ve grup 3 hastalarından ayırma olanağının bulunmaması çalışmamızın sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bazal değerlere göre yüzde değişim oranları açısından incelendiğinde sadece KS tedavi grubunda (grup 2) serum albumin değerindeki artış oranının istatistiksel açıdan anlamlı derecede diğer gruplardan daha yüksek bulunması, bu tedavi seçeneğinin olumlu etkisi olarak yorumlanabilir. Sadece KS ve düşük doz KS + ağızda CsA tedavileri uygulanan hastaların 12 aylık izlem sonucundaki proteinüri yanıtları istatistiksel olarak benzerlik gösterdiğinden, CsA'nın nefrotoksik etkileri de gözönüne alındığında nefrotik sendromla başvurmuş FSGS'li hastalarda öncelikle tek başına KS tedavisi düşünülebilir. Kortikosteroid tedavisine dirençli olgularda CsA'nın nefrotoksik etkisine dikkat ederek böbrek işlevlerinin yakından izlenmesi ile birlikte KS + ağızda CsA kombinasyonu denenebilir.

Sonuç olarak FSGS'nin ikincil formlarının dışlandığı idiyopatik FSGS'li hasta grubunda özellikle nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda 1 yıl süre ile tek başına veya CsA ile birlikte düşük dozda uygulanan steroid tedavisi ile hastalık seyrinde belirgin bir farklılık gözlenmemekle birlikte serum albumin değerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Nefrotik düzeye yakın günlük proteinürisi olan olgularda da RAS inhibitörleri yanında steroid ve/veya CsA tedavileri düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Haas M, Spargo BH, Coventry S: Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: A 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 740-750
2. Şengül E, Eyleten T, Yenicesu M: Fokal segmental glomerüloskleroz. *Turk Neph Dial Transpl* 2009; 18(3): 147-151
3. Lavin PJ, Gbadegesin R, Damodaran TV, Winn MP: Therapeutic targets in focal and segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(4): 386-392
4. Praga M, Hernandez E, Montoyo C, Andres A, Ruilope LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 240-248
5. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-252
6. Appel GB, Pollak MR, D'Agati V: Focal segmental glomerulosclerosis. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ, (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. (3 th ed). Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; 217-230
7. Cameron JS: Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6): 45-51
8. Passerini P, Ponticelli C: Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 189-119
9. 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: 618-624
10. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvarghi E, Gusmano R, Locatelli F: A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-1384
11. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL: 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

12. Ehrich JHH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J: Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: Overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2183-2193
13. Loeffler K, Gowrishanker M, Yiu V: Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 281-287
14. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP: Tacrolimus: A new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 910-913
15. Braun N, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Willis NS: Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (3): CD003233
16. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P: Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-1456