

Pediatric Focal Glomerulosclerosis Treatment

TREATMENT OF PEDIATRIC FOCAL AND SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

Mustafa BAK*, Hasan AĞIN**, Şebnem ÇALKAVUR***

* Doç.Dr., Pediatric Nephrologist, Dr. Behçet Uz Child Diseases Education and Research Hospital Clinic Chief,

** Dr., Dr. Behçet Uz Child Diseases Education and Research Hospital Clinic Assistant,

***Dr., Dr. Behçet Uz Child Diseases Education and Research Hospital Clinic Chief Assistant, İZMİR

Özet

Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) çocukluk yaş grubunda kronik böbrek yetmezliğine (KBY) yol açan en sık primer glomeruler hastalık olup diyaliz veya renal transplantasyon ihtiyacı gösteren çocukların %10-20'sini oluşturur. 1970'li yıllarda primer nefrotik sendromlu hastalarda en sık karşılaşılan histopatolojik lezyonun Minimal Lezyon Hastalığı (MLH) olduğu bildirilirken son 20 yıldaki çalışmalarda ise hem erişkin hem de çocukluk çağında FSGS insidansının giderek artmakta olduğu bildirilmektedir. Destek tedavisinde daha önceden önerilenin aksine sature yağlardan ve kolesterolden fakir diyet yanısıra yüksek proteinli diyet önerilmezken ılımlı bir tuz kısıtlaması önerilmektedir. Hipovolemik olgulardaki ödem tedavisinde fraksiyone sodyum ekskresyonu 0.5'in altında ise önce albümin infüzyonu ile volüm ekspansiyonu sağlandıktan sonra diüretik tedavisi yapılmalıdır. Steroidler FSGS tedavisinde halen temel ilaçlardır. Başlangıçta 4 hafta 60 mg/m²/gün (2 mg/kg/gün) oral prednizolon şeklinde verilir. Spesifik tedavide oral prednizolona yanıt veren olgular MLH gibi tedavi edilirken, yanıtız olgularda yüksek doz IV metilprednizolon içeren Mendoza protokolüne geçilir. Mendoza protokolüne yanıt alınmadığında siklofosamid veya klorambusil protokole eklenebilir veya buna alternatif olarak siklosporin A ile prednizolon birlikte kullanılabilir. FSGS tedavisinde amaç böbrek yetmezliğine gidışı durdurmak veya geciktirmek için proteinüriyi nefrotik sınırların altına düşürmeye yönelik her türlü agresif tedaviyi uygulamak ve nefrotik sendromla ilgili komplikasyonları engellemek, hastayı asemptomatik hale getirmek olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fokal Segmental Glomeruloskleroz, Tedavi

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:183-192

Summary

Focal and segmental glomerular sclerosis (FSGS) is the most common primary glomerular disease which eventually leads to renal failure and 10-20% of these patients undergo dialysis and renal transplantation. In 1970's the most frequent histopathologic finding has been reported as minimal change nephropathy (MCN) in primary nephrotic syndrome patients but the recent studies in both adults and children show that FSGS incidence is increasing during the last 20 years. Dietary therapy consisting of reduced cholesterol and saturated fat intake is generally ineffective; and high protein intake is not preferred anymore but moderate salt restriction is advisable. In hypovolemic patients with oedema, volume expansion with albumin infusion followed by diuretic therapy is recommended if fractional excretion of sodium is below 0.5. Steroids are the main drugs in the treatment of FSGS. For initial treatment, 60 mg/m²/day (2 mg/kg/day) of prednisone is given orally for 4 weeks. Following response the treatment continues like MCN but for nonresponders Mendoza regimen is recommended with high dose of IV methylprednisolone. Cyclophosphamide or Chlorambusil should be added or alternatively Cyclosporin A with prednisone should be used in the patients without response to Mendoza regimen. The aim of the treatment of FSGS is to decrease proteinuria to delay progression to end stage renal failure, and to prevent the complications related to nephrotic syndrome and to keep the patient being asymptomatic.

Key Words: Focal and Segmental Glomerulosclerosis, Treatment

Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) çocukluk yaş grubunda kronik böbrek yetmezliğine (KBY) yol açan en sık primer glomeruler hastalık olup diyaliz veya renal transplantasyon ihtiyacı gösteren çocukların %10-20'sini oluşturur (1). 1957 yılında Arnold Rich idiopatik nefrotik

sendrom ve böbrek yetmezliği nedeniyle ölen ve kendine özgü histolojisi olan 20 çocukta hastalığı ilk kez tanımlamıştır (2).

1970'li yıllarda primer nefrotik sendromlu hastalarda en sık karşılaşılan histopatolojik lezyonun Minimal Lezyon Hastalığı (MLH) olduğu

olduğu hatta o yıllara ait bir çalışmada MLH insidansının %90'ın üzerinde, FSGS'nin ise %5-7 gibi oldukça düşük bir oranda olduğu bildirilmekteydi. Son 20 yıldaki çalışmalarda ise hem erişkin hem de çocukluk çağında FSGS insidansının giderek artmakta olduğu bildirilmektedir. Bonilla-Felix grubu 19 yıllık 152 vakayı içeren vaka serilerinde 105 olguya böbrek biyopsisi yapmışlar ve MLH insidansını %35, FSGS insidansını ise %31 olarak saptamışlardır (3). Korbet ve ark. ise 1994 yılındaki çalışmalarında nefrotik sendromlu hastaların %20'sini primer FSGS olarak rapor etmişlerdir (4).

FSGS primer olabileceği gibi MLH, konjenital nefrotik sendrom, Alport Sendromu gibi diğer primer glomerül hastalıklarının ve reflü nefropatisi, obesite, hipertansiyon gibi birçok klinik hastalığın ileri döneminde sekonder olarak oluşabilir, segmental sklerozan lezyonlar şeklinde komplikasyonlara da neden olabilir. FSGS hem çocukları, hem erişkinleri etkiler, siyahlarda, beyazlara oranla daha sıktır ve genellikle siyahlarda daha ağır klinik formlar görülür. Klinik ortaya çıkış, çocuklarda daha çok nefrotik sendrom iken, erişkinlerde çoğunlukla hipertansiyon şeklindedir (4). Familial FSGS de tanımlanmıştır. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda, familial glomerülosklerozun otozomal dominant formunda α -actinin-4 geni gösterilmiş ve mutasyonları üzerinde çalışılmaktadır (5).

Çocukların yaklaşık %70-90'ında başlangıç nefrotik sendrom şeklindedir, başlangıçta asemptomatik proteinüri şeklinde ortaya çıkan birkaç hasta ise bir süre sonra nefrotik hale gelir. Makroskopik hematüri nadir olmakla birlikte, mikroskopik hematüri başlangıçta hastaların yarısında bulunur. Hastaların %30-40'ında arteriyel hipertansiyon saptanırken, başlangıçta böbrek yetmezliği hastaların yaklaşık %20-25'inde bulunur. Hastalık sıklıkla ilerleyicidir ve sonunda yaklaşık hastaların üçte iki kadarında 10-15 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir (2). Arteriyel hipertansiyon ve trombotik komplikasyonların eşlik ettiği ağır nefrotik sendromlu az bir grup hastada ise böbrek yetmezliğine hızlı gidiş olabilir. Bu vakalar hastalığın malign formunu temsil eder (6). Bununla birlikte proteinürisi geniş dalgalanma-

lar gösteren, spontan remisyon gelişen nadir vakalar da vardır. Literatürde yayınlanmış iki makalede nefrotik sendromlu hastaların yalnızca %1.5-3'ünde komplet remisyon (üriner protein atılımı 0.2 gr/gün'ün altında) geliştiği bildirilmiştir (4,7).

FSGS'nin tedavisinde proteinüriyi nefrotik sıvıların altına düşürmek için her türlü agresif tedavi uygulanmalıdır. Proteinüriyi durdurmanın glomerüler sklerozu tam anlamıyla engellediği kanıtlanamamakla beraber, öncelikle amaç böbrek yetmezliğine gidişi durdurmak veya geciktirmek, nefrotik sendrom remisyonu sağlamak ve nefrotik sendromla ilgili komplikasyonları engellemek, hastayı asemptomatik hale getirmek olmalıdır.

FSGS tedavisi; destek tedavi ve spesifik tedavi olmak üzere 2 kısımda değerlendirilmelidir.

1. Destek Tedavisi

Diyet: Satüre yağlardan ve kolesterolden fakir bir diyet uygulaması hem yararlıdır hem de HDL₂ düzeylerindeki düşmeyi daha da arttıracığı için önerilmemektedir. Ilımlı bir tuz kısıtlaması ise her zaman gereklidir. Özellikle relaps dönemlerinde sıvı kısıtlaması da yapılmalıdır. Remisyonunda sıvı alımı serbest bırakılabilir, ancak hafif tuz kısıtlamasına devam edilmelidir. Daha önceden önerilen aksine yüksek proteinli diyet proteinüriyi artırdığı için önerilmemektedir. Günlük 0.8-1.0 g/kg proteine eğer GFR 70 ml/dk'dan fazlaysa üriner protein kaybı da eklenmelidir. GFR azalmışsa en güzeli vejeteryan diyet uygulamasıdır. Total yağ miktarı günlük toplam kalori ihtiyacının %30'unu, poliansature yağlar da toplam kalorinin %10'unu geçmemelidir (2,8). Ağır proteinürisi olan hastalarda 25-hidroksi vitamin D₃ eksik olduğundan ve idrarla D vitamini ve beraberinde reseptörlerinin kaybına bağlı hafif düzeyde sekonder hiperparatiroidizm gelişebileceğinden D vitamini eklenmesi uygun olacaktır (9). Yine ağır proteinüride östrojen, androjen ve glukokortikoid bağlayan proteinlerin ayrıca bakır, çinko ve demir gibi metallerin de idrarla kaybı artar (10,11). Bacak kramplarına bakır verilmesi yararlı olmaktadır. Yara iyileşmesindeki gecikme için çinko verilebilir. GFR 25ml/dk'nın altına inmedikçe fosfor kısıtlamasına gerek duyulmaz. Aliminyum içeren bileşiklerden

özellikle uzak durulmalıdır. Oral kalsiyum alımı günlük 1500 mg'ın altına düşmeyecek şekilde diet ayarlanır (2).

Yatak istirahati: Mutlak yatak istirahatinden oluşabilecek tromboembolik komplikasyonlar nedeniyle özellikle kaçınılır, hastaların normal aktivitelerine devam etmeleri önerilir (12).

Diüretik tedavisi: Hafif ödem tedavisinde ilk seçilecek ilaçlar tiazid grubu diüretiklerdir. Ancak GFR 30ml/dk'nın altına indiğinde veya serum kreatinin düzeyi 1.4mg/dL'nin üzerine çıktığında etkisiz oldukları için loop diüretikleri tercih edilmelidir (13). Renal fonksiyonları normal olan nefrotik hastaların klinik prezentasyonları çeşitlilik gösterir. Yaklaşık %30'u hipovolemi sergilerken, hemen hemen %45'inde yani büyük çoğunluğunda normal kan-plazma volümü mevcuttur. Yaklaşık olarak %25'inde ise hipervolemi saptanmaktadır. Birçok pediatik hastada özellikle de konjenital nefrotik sendrom örneğinde olduğu gibi küçük bebeklerde hipovolemi olasılığı daha fazladır. Doğru tedavinin planlanabilmesi için bu iki ödem formunun ayrımının yapılması gerekmektedir. Hipervolemik hastalar loop diüretikleri ile yapılan tedaviye yanıt verirken hipovolemik hastalarda önce albumin infüzyonu ile volüm ekspansiyonu sağlandıktan sonra diüretik tedavisi yapılmalıdır (14). Serum aldosteron düzeyinin indirekt bir göstergesi olan spot idrarda potasyum/(sodyum + potasyum) oranı $[U_K/(U_K + U_{Na}) \times 100]$ ve fraksiyone sodyum ekskresyonu (FENa) klinisyen için yol gösterici olabilir. FENa 0.5-2'nin üzerinde spot idrarda K/K+Na oranı 35'in altında ise sadece furosemid; FENa 0.5'in altında spot idrarda K/K+Na oranı 75'in üzerinde ise mutlaka albumin ve diüretik birlikte ödem tedavisinde kullanılmalıdır (Tablo 1). Furosemid 0.5-2mg/kg dozunda İV kullanılabilir. İlacın etkisi vücut ağırlığındaki ve ödemdeki azalma ile takip edilmelidir. Ayak bileğindeki ödem tamamen kaybolmadan kesilmemeli, dehidratasyondan kaçınılımalıdır. Serum potasyum düzeyi düzenli olarak izlenmelidir (12). Fenitoin renal tübülün furosemidin etkisine olan sensitivitesini azaltmaktadır (2). NSAI ilaçlar loop diüretiklerinin etkisini antagonize ederken ACE inhibitörleri potansiyalize ederler (15). Hipovolemik

Tablo 1. Nefrotik çocuklarda ödem tedavisi

Laboratuvar bulguları	Hipovolemi	Hipervolemi
FENa	çok düşük (<0.5)	düşük (0.5-2)
Üriner K / (K+Na) x 100	75±28%	35 ± 17%
Tedavi	IV albumin+IV diüretik	Diüretik

olgularda, albumin 1 gr/kg dozunda infüzyon şeklinde verilir. Ardından 0.5-2 mg/kg dozunda furosemid İV olarak kullanılır. Bu uygulama gerekirse 8-12 saat aralarla tekrarlanabilir (12).

Bütün bu tedavilere dirençli ödemde son çare polisulfon dializ membranı kullanılarak yapılan çok yavaş ve sürekli venovenöz ultrafiltrasyondur (16).

Hipertansiyon tedavisi: Antihipertansif tedavi hipertansiyonun sol ventrikül üzerindeki zararlarından korunmak ve daha önemlisi böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlatmak için gereklidir. ACE inhibitörleri (kaptopril 0.5-3 mg/kg/gün 4 dozda, enalapril 0.1-0.5 mg/kg/gün 2 dozda) ve kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin 0.5-3 mg/kg/gün 2-3 dozda, amilodipin 0.1-0.5 mg/kg/gün tek doz) bu amaçla en sık kullanılan ajanlardır (17).

Tromboz riskinin azaltılması: Nefrotik hastalar tromboembolik olaylar için risk altındadırlar. Antiagregan olarak tromboksamı inhibe eden fakat prostasiklin üretimini engellemeyen aspirinin 100 mg/gün şeklinde kullanımı genellikle yeterli kabul edilmektedir. Ancak bazı yazarlar aspirine ilaveten dipiridamolün 5 mg/kg/gün dozunda kullanımını da önermektedirler (12).

Enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisi: Bu hastalarda bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık halen önemli bir sorundur. Enfeksiyonlar zamanında ve uygun antibiotiklerle tedavi edilmelidir. Yüksek doz steroid veya immunosupresif tedaviden önce hastaların aşılınmaları (Hepatit B, İnfluenza, Pnömonokok aşılar ile) ihmal edilmemelidir (17).

2. Spesifik Tedavi

FSGS tedavisinde çeşitli ilaçlar ve bunların değişik kombinasyonları denenmiş ve halen de

denenmekte iken henüz hiçbir tedavi yeterli ve tatminkar bir yanıt sağlayamamıştır. Bununla birlikte steroidler FSGS tedavisinde halen temel ilaçlardır (2). Kolesterolde sentezlenip ACTH'a cevap olarak adrenal bezlerden salgılanan glukokortikoidler hücre içine girdiklerinde sitozolde heat-shock protein (HSP) ve İmmunofilin (IP) ile beraber bulunan reseptöre bağlanırlar. Glukokortikoid bağlandığında HSP ve IP ayrılır. Reseptör + glukokortikoid kompleksi DNA sekanslarına bağlanacakları nükleusa doğru yer değiştirirler. Burada belli bir yoğunluğa erişince mRNA transkripsiyonunu arttırarak birtakım proteinlerin sentezine yol açarlar. Sonuç olarak hedef hücre fonksiyonlarını değiştirirler. İV yüksek doz verildiklerinde hedef hücrenin sitozolik reseptörlerini hızla ve tamamıyla satüre eder ve ayrıca hücre membranını stabilize ederler (2). Glukokortikoidlerin immun supresif etkileri ise, lökositlerin inflamasyon alanına göçünü engelleme, lökositlerin, endotelial hücrelerin ve fibroblastların fonksiyonlarına müdahale etme şeklindedir. Glukokortikoidlerin T hücrelere antijen sunumu ile ilgili makrofaj fonksiyonları üzerine yoğun etkileri vardır. IL-1 üretimini azaltır, HLA Class II antijenlerinin ekspresyonunu inhibe ederler IL-2 üretimini azaltıkları gibi aktive T hücreleri üzerine IL-2 etkisini bloke ederler (17). IL-3, IL-4, IL-6, TNF α ve IF- γ da glukokortikoidler tarafından inhibe edilirler. Yüksek dozlarda, serum immunglobulin düzeylerini düşürürler. Araşidonik asit ve dolayısıyla prostoglandin ve lökotrien sentezine müdahale ederler. Makrofajların tümorisidal ve mikrobisidal etkilerini azaltırlar. Makrofajlarca salgılanan ve doku hasarlanmasına neden olan kollajenaz, elastaz ve plazminojen aktivatörü gibi enzimleri inhibe ederler (2). Standart dozlarda ortaya çıkmayan yüksek dozlarda görülen etkileri ise, süperoksit anyon radikallerinin meydana gelişini azaltmaları ve glomerüler inflamasyonun lipid mediatörü olan platelet activated factor üretimini inhibe etmeleridir (19).

FSGS tedavisinde steroide duyarlılık MLH'den daha azdır. FSGS'de tam remisyona nadirdir. Proteinürinin azalması, serum albümin düzeyinin artış göstermesi ve klinik düzelme ile ta-

nımlanan kısmi remisyona ise, genellikle uzun süreli steroid tedavisi ile sağlanabilir (17). FSGS'de steroid tedavisi mutlaka denenmelidir. Tedaviye yanıt, genellikle uzun süreli iyi prognoza işaret eder. Eğer hasta başlangıçta steroide dirençli ise, yüksek doz steroide uzun süre devam edilmemelidir. Başlangıç tedavisi olarak dört hafta 60 mg/m²/gün (2 mg/kg/gün, maksimum 60 mg/gün) oral prednisolon şeklinde verilir. Bunu izleyen dört haftada ise başlangıç dozunun %75'i ile günün devam edilir. Özellikle dördüncü haftadan sonra proteinüri devam ediyorsa üç kez bolus metilprednisolon tedavisi 30 mg/kg/gün (maksimum 1 gr) 48 saat aralarla verilir. Yanıt yoksa, steroid tedavisine dirençli kabul edilmelidir (20). Steroide direnç, steroid bağımlılığı ve sık relapslar varsa diğer immunosupresif tedaviler düşünülmelidir.

Alkilleyici Ajanlar, proliferasyon gösteren hücreler üzerine sitotoksik etkileri olan nitrogen mustard deriveleridir. İlk kez 1948 yılında Chasis tarafından glomerüler hastalıklarda denenmiş; o günden beri siklofosfamid ve klorambusil klinik nefrolojide en sık kullanılan alkilleyici ajanlar olmuşlardır. Siklofosfamidin immunosupresif etkisi özellikle B hücrelerin antikor üretimini azaltmasıyla açıklanabilir (2).

Alkilleyici ajanlar steroide gerçekten dirençli vakalarda ve yüksek doza bağımlı veya yılda üçten fazla relaps olan hastalarda endikedir. Steroide bağımlı hastalarda hasta günlük standart doz steroidle remisyona girdikten sonra günlük 2-3 mg/kg dozunda siklofosfamid eklenmesi ve bu tedavinin 8-12 hafta uygulanması önerilmektedir. Alkilleyici ajanların FSGS'de başarı şansı %25 dir. Steroid direnci olan ve dört ay alkilleyici ajan alan hastalara, bu ilaçların daha fazla verilmemesi uygundur.

Sabahları verilmesi hemorajik sistik ve gonadal toksisite riskini azaltır. Oral kullanım daha çok tercih edilir. Kombine kullanımda remisyonda kalma süresi uzar, relaps sıklığı azalır ve relaps olan hastalar steroide duyarlı hale gelebilirler. Siklofosfamid verilme yaşı ne kadar büyükse etkinlik o kadar iyidir. Maksimum kümülatif doz 300 mg/kg'dır (12). Kemik iliği inhibisyonu, ADH'ın

uygunsuz salınımına sebebiyet vererek su retansiyonu, akciğer fibrozisi, karsinojenik etki, gonadal toksisite, enfeksiyona eğilim, alopesi, hemorajik sistit gibi yan etkileri vardır. En sık görülen ve klinikte en çok problem yaratan yan etki olan mesane toksisitesinden siklofosfamidin toksik metaboliti olan akroleinin mesane epiteli üzerindeki toksik etkisi sorumludur. Bunun için akroleini bağlayan asetilsistein ve sodium 2-mercaptoethanesulphate (MESNA) kullanılır. Siklofosfamid ile tedavi edilen hastalarda normal popülasyona göre mesane kanseri ve lenfoproliferatif neoplazilerin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (2).

Klorambusil ise primer glomerulonefritlerde en çok (MLH) ve Membranöz Glomerulonefrit'de kullanılmakla birlikte, FSGS'de de kullanılabilir; siklofosfamidle karşılaştırıldığında birbirlerine üstünlükleri yoktur. Önerilen doz 0.1-0.3 mg/kg/gün olup, kullanım süresi sekiz haftadır. Maksimum kümülatif doz 8 mg/kg'dır (12). Yan etkileri açısından da siklofosfamid ile benzerlik göstermektedir. İki önemli farklılıkları vardır; ilki klorambusilin mesane toksisitesinin bulunmaması, ikincisi ise sadece bazı olgularda alopesi nedeni olmasıdır (2).

Alkilleyici ajanlar, düşük doz prednizolon (0.2 mg/kg/gün) ile kombine edilmelidir. Komplikasyonların gelişmesini beklemeden başarısız durumlarda tedavi kesilmelidir. Genç erkek hastalar sterilite riski yönünden uyarılmalıdır (17).

Azathioprinin çocuklarda MLH ve FSGS'deki etkinliği ile ilgili hem olumlu, hem de olumsuz çalışmalar yayınlanmıştır. Bu ilacın uzun süreli uygulama zorunluluğu bir dezavantajdır. Cade ve ark. da belirttiği gibi non-selektif proteinüride (genellikle steroide dirençli FSGS hastalarında) yanıt geç elde edilmektedir, sıklıkla 3-6 ay, bazen de 12-18 ay sonra etki göstermektedir (21). Azathioprin hücresel pürin depolarını tüketerek DNA-RNA sentezini inhibe eder. Azathioprinin immunosüpresif etkisi B hücrelerinden çok T hücreleri üzerinedir. T hücre yüzey membranındaki tiol gruplarını alkilleyerek antijen tanınmasını bloke eder (22). Azathioprinin yan etkileri ise kemik iliği supresyonu, hepatik

toksikite, neoplazi gelişimi, enfeksiyonlara yatkınlık, gastrointestinal sistem komplikasyonları ve dermatolojik yan etkiler olarak sayılabilir. Başlangıç dozu 3 mg/kg/gündür. Fakat çoğu vakada lökopeni ve/veya trombositopeni nedeni ile 2 mg/kg/güne düşülmesi gerekir. Düzenli kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri izlemi yapılmalıdır (12).

Hem alkilleyici ajanlar, hem de azathioprin için lökosit sayısı 5000'nin altına düşünce doz yarıya düşürülür. 3000'nin altına düştüğünde ise ilaç kesilir. 1500'ün altına düşünce Granulocyte-Colony-Stimulating factor (G-CSF) başlanır (2).

Çocuklarda alkilleyici ajanlarla 1971 yılından bu yana yapılan çalışmaların sonucunda; alkilleyici ajan kullanımı ile steroide dirençli hastaların ancak %26'sında tam remisyona elde edilebildiği bildirilmiştir (2).

Yıllardır steroide dirençli FSGS'nin tedavisi ile ilgili olumsuz raporlar bildirilmiş olup alkilleyici ajanlar tek başına etkisiz görünmektedir. Son 25 yıldır FSGS tedavisinde **yüksek doz IV Metilprednisolon (IV MP)** tedavisi ve oral alkilleyici ajan kombinasyonu kullanılmaktadır (23). Mendoza ve ark. tarafından steroide dirençli çocuk FSGS hastaları için daha agresif yaklaşımlar önerilmiştir. Bu protokole, hastaya 30 mg/kg'dan metilprednisolon önce iki hafta süreyle haftada üç gün, sonra sekiz hafta süreyle haftada bir gün, daha sonra 15 günde bir sekiz hafta, sonraki 10 ay süreyle ayda bir ve sonraki dört ayda da iki ayda bir uygulanmış olup; eş zamanlı 3-10. haftalar arası 2 mg/kg/günaşırı, 11.haftadan itibaren doz yavaş yavaş azaltılarak 78 hafta oral prednizolon verilmiştir (Tablo 2). Mendoza grubunun önerdiği protokole göre tedavi süresince bulgularda düzelme

Tablo 2. Steroide dirençli FSGS'de MP tedavi protokolü (Mendoza protokolü)

Hafta	MP	Oral prednisolon
1-2	30 mg/kg/ haftada 3 gün	-
3-10	30 mg/kg/ haftada bir	2mg/kg/günaşırı
11-18	30 mg/kg/ 2 haftada bir	Azaltılır
19-52	30 mg/kg/ ayda bir	Azaltılır
53-78	30 mg/kg/ 2 ayda bir	Azaltılır

görülürse alkilleyici ajan verilmemektedir (24). IV MP tedavisine alkilleyici ajan ekleme kriterleri şunlardır:

- İlk on haftalık IV MP tedavisine rağmen persistan ve nefrotik düzeyde proteinüri saptanması
- Başlangıçtaki düzelmenin ardından proteinüride anlamlı artış olması
- Her iki durumda da protokol yeniden başlatılarak alkilleyici ajanlar 8-12 hafta verilir ve haftalık MP infüzyonlarına devam edilir. Daha sonra MP sıklığı azaltılır ve oral prednisolon dozu düşürülür (25).

Birçok yazar dirençli hastalarda daha agresif tedaviler kullanmakta olup, uzun süreli immünosupresif tedaviler, kısa süreli tedavilerden daha etkili görünmektedir.

Trompeter diğer tedavilere dirençli 21 malign FSGS'li çocuk hastasına vinkristin (1.5 mg/m²/hafta, sekiz hafta süreyle), prednizon (2 mg/kg/gün, iki hafta sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilecek) ve siklofosfamidten (3 mg/m²/gün, sekiz hafta süreyle) oluşan kombine immünosupresif tedavi vermiş; yedi hastada kalıcı remisyon gelişmiştir (2). Almeida ve ark. hem steroide hem de siklofosfamide dirençli beş çocuk FSGS hastasına sekiz hafta süreyle haftada 1.5 mg/m² olacak şekilde vinkristin, günde 60 mg/m² olacak şekilde 4 hafta prednizon vinkristin (1.5 mg/m²/hafta, sekiz hafta süreyle), prednizon (2 mg/kg/gün, iki hafta sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilecek) kullanmışlardır. Önemli bir yan etki görülmemiş, fakat yalnızca 2 hastada tam ve stabil remisyon gelişmiştir (26). Yine de birçok yazar vinkristinin güvenle kullanılabilceği, fakat halen kullanılan tedavilerden daha iyi bir alternatif olmadığını düşünmektedir.

Mendoza protokolüne yanıt elde edilmediği durumlarda siklofosfamid (2mg/kg/gün) veya klorambusilin (0.2 mg/kg/gün) eklendiği protokolü kullanan Tune ve ark. sonuçlarını bildirmişlerdir. 32 hastaya tedavi uygulanmış, ortalama takip süreleri 6.3 yıl olarak bildirilmiştir. 21 tam remisyon ve üç kısmi remisyon gelişmiş olup beş hastada kreatin klirensi azalmış ve üç hastada son evre

böbrek yetmezliği gelişmiştir (27). Özet olarak; Mendoza ve ark.nın önerdiği agresif protokol ile değişik sonuçlar elde edilmiştir. Tedavinin tolerabilitesi serilere göre farklılık göstermektedir. Siyah çocuklar bu tedaviye yanıtızsız görünmektedir (23); fakat bunun dışında klinik ve histolojik parametreler FSGS'de tedavi sonucunu etkilemiyor görünmektedir. Eldeki bütün veriler birlikte değerlendirildiğinde; Mendoza ve arkadaşlarının önerdiği protokol ile hastaların yaklaşık %56'sı nefrotik sendromsuz ve normal renal fonksiyonlar korunarak yanıt vermektedir. Bu sonuçların steroid ve/veya sitotoksik ajanlarla yapılan daha kısa ve daha az agresif tedavilerden daha iyi olmadığını belirtmek gerekir. Çalışmalarda hasta seçim kriterlerinin farklı olmasından dolayı karşılaştırma yapmak zordur. Agresif tedavilerin etkinlik ve toleransını saptamak için endikasyonların daha iyi belirlendiği, iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tedavinin özellikle şiddetli nefrotik sendromlularda veya hızlı progresyon gösteren böbrek yetmezliklerinde kullanılması gerekmektedir. Komplikasyonları önlemek için tedavi süresince sıkı izlem gerekir (2).

Siklosporin A, *Tolypocladium inflatum* isimli Norveç fungusundan derive edilmiştir. İmmünosupresif etkisinin olduğu ilk kez 1976 yılından yayınlanmıştır (2). T-helper hücreleri üzerine etkili olan Siklosporin A (CsA), daha çok TH₁ hücrelerinin sitokin üretimini baskılar, TH₂ hücreleri üzerine etkisi daha zayıftır. Esas olarak IL-2'yi baskılayarak immunomodülatör etki gösterir. Bilindiği üzere IL-2 aktif durumda olmayan T hücrelerinin proliferasyonunu ve sitotoksik hücrelere diferansiasyonunu stimüle eder. IL-2'nin baskılanması ile B hücre aktivasyonu da inhibe edilir. CsA, IF γ ve diğer makrofaj aktive eden sitokinleri de inhibe eder (28).

FSGS'de, CsA kullanımıyla ilgili temel sorunlardan biri nefrotoksik etkisi ve böbrek lezyonlarının progresyonunu arttırabilen etkisidir. Tedavi başlangıcında renal fonksiyonları normal olan steroide dirençli hastalarda CsA tedavisinin kreatinin düzeylerini değiştirmedeği rapor edilmiştir (2). Yine de potansiyel nefrotoksik ilaç alan hastalarda renal fonksiyonlar çok sık olmasa da

izlenmelidir. Bazı hastalarda renal fonksiyonlar stabil olsa bile, tübülointerstisyel bozukluklar gelişebilir. Aslında idiopatik nefrotik sendromlu ve siklosporinle tedavi edilen hastaların kontrol biyopsilerinde; üçte birinde çok sayıda küçük foküsler halinde atrofik tübül ve çizgisel interstisyel fibrozis gelişir. Hastaların dörtte birinde yoğun interstisyel fibrozis saptanır (29). İstatistiksel analizler üç önemli risk faktörü varlığında CsA'nın nefrotoksisite riskinin belirgin arttığını göstermiştir: CsA dozunun 5.5 mg/kg/gün'den fazla olması, başlangıçta böbrek yetmezliğinin olması ve ilk biyopside sklerotik glomerül yüzdesinin fazla olması riski belirgin olarak arttırır. Diffüz glomerüler veya tübülointerstisyel lezyonu olan veya böbrek yetmezliği gelişmiş hastalar CsA tedavisi için uygun adaylar değildir (2).

Fransa Pediatrik Nefroloji Derneği'nin 65 çocuğu içeren bir çalışmada olgulara 150-200 mg/m² CsA ve prednizolon 30 mg/m² bir ay süreyle verildikten sonra beş ay gūnaşırı devam edilmiş; 27 olguda komplet, dört olguda parsiyel remisyona sağlanırken 34 olguda tedaviye yanıt alınamamıştır (30).

Özet olarak; CsA steroidlere yanıt vermeyen hastaların %40-60'ında antiproteinürik etkisi nedeniyle glukokortikoid veya diğer immünosupresif ajanlara alternatif olarak düşünülebilir. Bununla birlikte böbrek fonksiyonları normal ve biyopside histolojik olarak hafif veya orta derecede lezyonlu sınırlı sayıda hastada kullanılmalıdır. Tedavi süresince serum kreatinin, ilaç kan düzeyi ve arteriyel kan basıncı sık aralarla kontrol edilmelidir. Bu ilacın kullanımında önemli problemlerden biri de, ilaç kesiminden sonra hastaların çoğunda erken relaps gelişmesidir. Bununla birlikte erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, uzun süreli tedaviden sonra ilacın yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi durumunda remisyona daha uzun süreli olabileceği bildirilmektedir (31).

Steroidlere yanıtlı hastalarda daha iyi yanıtlar elde edilebilir. Yine erişkinlere ait bir çalışmada CsA tedavisi ile %69 tam remisyona, %8 oranında da kısmi remisyona elde edildiği; siklosporinin hızlı kesildiği birçok vakada erken dönemde nefrotik sendrom relapsı geliştiği, fakat ilacın yavaş ve

aşamalı olarak kesildiği az sayıda hastanın remisyona durumunun uzun süre devam ettiği bildirilmiştir (4). CsA ile steroidlere dirençli FSGS'lerin %20'sinde tam remisyona, %20'sinde ise kısmi remisyona sağlandığı gösterilmiştir (27). CsA tedavisine alınacak hastalar tedavi, doz ve izleme uyumu sağlayabilecek sosyal ve entellektüel düzeydeki hastalar olmalıdır; serum kreatininini 1.5 mg/dl'nin üzerinde olan, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan ve CsA öncesi biyopside tübülointerstisyel lezyonlar ve/veya vasküler lezyonları olan hastalar tedaviye alınmamalıdır.

CsA, 3-5mg/kg/gün dozunda iki doz halinde uygulanır. Tek başına etkili olabilese de 10-15mg/gün gibi düşük dozlarda steroid ile kombine edildiğinde daha etkilidir. CsA düzeyi izlenmelidir, dozdan 12 saat sonraki seviye 500ng/ml (poliklonal antikor ile) veya 200 ng/ml'yi (spesifik monoklonal antikor ile) geçmemelidir. Bu izlem tedavinin başında stabil düzeyler elde edilene kadar haftalık olarak yapılmalıdır. Serum kreatinin düzeyi haftalık olarak ölçülmeli, iki ölçümde bazal değerinin %30'unun üzerine çıkarsa ilacın dozu %25 azaltılmalıdır. İki defa doz azaltıldıktan sonra kreatininde düşme olmazsa CsA protokolünden vazgeçilir. FSGS, CsA'ya yanıt verirse proteinüri birkaç haftada azalmaya başlar ve yavaşça remisyona gelişir. Bu remisyona çoğu kez kısmi remisyondur. Albuminüri 2-3 gr/gün olarak devam etse de serum albumini artar ve ödem kaybolur. Meyrier ve ark. CsA ile sağlanan kısmi remisyona geçici olduğunu ve tedavinin kesilmesi ile proteinürinin arttığını göstermişlerdir (31). CsA'nın uzun süre kullanımı ise tübülointerstisyel lezyonlara neden olabileceğinden zararlı olabilir. FSGS'de CsA ile sadece tam remisyona başarı kabul edilmelidir. Bu da ilaca bağımlıdır, doz azaltılmaya başlanınca relaps gelişebilir. Birçok hastada siklosporin bağımlılığı ve nefrotoksik yan etkiler düşünüldüğünde; GFR'nin azalmasından önce tekrarlanan böbrek biyopsisinde ilaca bağımlı lezyonların görülmediği durumlarda, tedavi bir yıldan fazla sürdürülmesi gündeme gelebilir. Tekrarlanan biyopsilerde NS'da remisyona gözlenen hastalarda bile FSGS lezyonlarında ilerleyişin devam ettiği görülebilir. Bu da renal fonksiyonlarda-

ki progresif azalmayı açıklar. Steroide dirençli NS'ların sadece %20-30'unda CsA ile tam remisyona gösterilmiştir (17). Kombine tedavi steroide dirençli hastalarda daha başarılı olmaktadır. Ancak tedavinin 4. ayında proteinürinin azalmaması ve serum albumin konsantrasyonunda artma olmaması durumunda CsA tedavisi sonlandırılır. Son yıllarda steroide dirençli FSGS'de uzun dönem CsA kullanma eğilimi artmaktadır (14). CsA'ya uzun dönem ihtiyaç gösteren hastalarda değişmeyen renal fonksiyonlara rağmen ikinci biyopsi yapılması önerilmektedir (17).

195 steroide dirençli FSGS hastasında CsA'nın yan etkileri değerlendirildiğinde; hipertrikoz (%18), dişeti hiperplazisi (%16), gastrointestinal semptomlar (%11) ve hipertansiyon en sık rapor edilen yan etkiler olarak bulunmuştur (32).

Böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma, dört ay boyunca verilen CsA tedavisine yanıtızlık, altı aylık biyopsilerde CsA toksisitesine ait bulguların görülmesi CsA tedavisinin kesilme endikasyonlarını oluşturmaktadır (12).

Pefloksasin, Florokinolon derivesi bir antibiyotik olup, antimikrobiyal etkisi yanısıra ökaryotik hücreler üzerine etki ederek IL-2, IFN- γ ve integrin ekspresyonunda değişikliklere sebep olmaktadır. İmmunomodülatör olarak kullanılmaktadır. Steroide dirençli ve en az altı ay süreyle siklofosamid kullanmış 10 pediatrik olguya 2-4.6 mg/kg/gün dozunda 4-8 hafta süreyle Pefloksasin ile monoterapi uygulanmış, iki olguda tam, beş olguda parsiyel remisyona sağlanmış, iki olguda hiç yanıt izlenmemiş, bir olgu ise yan etkiler sebebiyle tedaviyi yarıda kesmek zorunda kalmıştır (33). Erişkin MLH hastalarında yapılan multisentrik bir çalışmada parsiyel veya tam remisyona oranı %40 olarak verilmiştir (34). Kinolon grubu ilaçların eklem doku üzerindeki toksisite olasılığı bu ilacın çocuklarda kullanımını kısıtlamaktadır.

FK 506 (Tacrolimus), *Streptomyces tsukubaensis* isimli fungusun bir metaboliti olup CsA dan daha potent immunsupresiftir, ancak en az onun kadar nefrotoksik ve nörotoksik etkileri mevcuttur. Steroide dirençli nefrotik sendrom tanılı 7 hastalık bir seride FK 506 monoterapi olarak

denenmiş, bu seride yer alan dört pediatrik olgudan birinin proteinürisinde tam remisyona sağlanırken, bir diğerinde parsiyel remisyona elde edilmiş, diğer iki hastada proteinüride belirgin düzelme gözlenmesine rağmen nefrotik düzeyler devam etmiştir (35). Daha geniş hasta serilerinde yeni çalışmalar gerekmektedir.

Mikofenolat mofetil (MMF), *de novo* pürin sentezinde yer alan inozin monofosfat dehidrojenazın spesifik bir inhibitörüdür. Hem T ve hem de B lenfositleri üzerine etkilidir. Bu hücrelerin G₁ ve S fazları arasında yığılmasını sağlayarak proliferasyonunu baskılar; dolayısıyla antikor üretimini ve allospesifik sitotoksik hücrelerin gelişimini engeller. Karaciğer ve böbrek transplantasyonlarında rejeksiyon epizodlarının sayısını azalttığı bildirilmiştir. Steroide bağımlı ve steroide dirençli nefrotik sendromlu çocuklarda yapılan küçük çaplı çalışmalarda etkinliği ve güvenilirliği açısından kesin kanıt elde edilememiştir. FSGS'li hastalarda proteinüriyi azaltmada başarılı olmamıştır. Membranöz glomerulonefrit'li erişkin hastalardaki kullanımı ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmektedir (36).

Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar anti-proteinürik etkilerinden dolayı birçok yazar tarafından kullanılmıştır. 200-300 mg/gün meklofenamat veya 150 mg/gün indometazin ile proteinürinin azaldığı ve plazma albumin düzeylerinin arttığı görülmüştür. Ne yazık ki bu ajanlara bağlı hiperkalemi, nefrotik sendromlu hastalarda sodyum retansiyonunda artış, arteriyel hipertansiyonun daha kötü hale gelmesi ve glomerüler filtrasyon hızında azalma meydana gelebilir. Daha da endişe yaratan şey; steroide dirençli ve indometazin verilen hastalarda indometazine bağlı geri dönüşsüz böbrek yetmezliğinin gelişebilmesidir (2). Bu ajanların kullanımı sadece renal fonksiyonları ve kan basınçları normal olan hastalarda akla gelmelidir. Tedavi süresince renal fonksiyonların yakından izlenmesi gerekir.

Erken **plazmaferez**, rekürren FSGS tedavisi için alternatif bir yaklaşım gibi görünmektedir. Ancak plazmaferez uygulaması yapılan hastaların büyük çoğunluğunun eş zamanlı olarak yoğun immüno-supresif tedavi almakta olduğu da gözardı

edilmemelidir (2). Dirençli FSGS olgularında alternatif tedavi olarak hümorale proteinürik faktörleri ortadan kaldırmak ve azaltmak amacıyla haftalık plazmaferez teorik olarak önerilmektedir (37). Çok daha spesifik bir aferez uygulaması olarak son yıllarda intravenöz human immunglobulin sonrası Protein A ile **plazma immunoadsorbsiyon** yöntemi denenmektedir (38).

Genelde FSGS tedavisinde, 2 mg/kg/gün dört hafta süreyle oral prednisolon başlanır yanıt alınmadıysa tedaviye MLH gibi devam edilir. Yanıt alınmadıysa Mendoza protokolüne geçilir. 3-6 doz pulse MP yapıldıktan sonra 10. hafta değerlendirilmesinde yine yanıt yoksa tedaviye uyum sağlayabilecek entellektüel düzeydeki ailelerin çocuklarına, serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL altında ise, hipertansiyonu yoksa ve tedavi öncesi biyopside tubulointerstisyel ve/veya vasküler lezyonları bulunmuyorsa Mendoza protokolüne CsA 3-5 mg/kg/gün dozunda eklenir. Bu kriterlere uygun olmayan hastalara siklofosfamid ile birlikte uzun süre prednisolon kullanılır. Siklofosfamidin prednisolon olmadan tek başına FSGS tedavisinde yetersiz olması ve CsA'nın steroidlerle kombinasyonlarında renal fonksiyonlar bozulmadan daha yüksek remisyon oranlarının elde ediliyor olması, steroid rezistansı saptandıktan sonra CsA'yı steroid kombinasyonu ile beraber ilk tercih ilaç haline getirmektedir (14).

FSGS'de kombine terapi monoterapidenden daha etkili bulunmaktadır; yüksek doz IV MP ile birlikte kullanılan oral prednisolon kısmen etkilidir. Tedavinin doz ve süresinin standardizasyonu gerekmektedir. Plasma exchange kısmen etkili olmakla birlikte bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır. Alkilleyici ajanların tedavi edici değeri tam olarak saptanamamıştır. CsA kısmen etkili olsa da bazı olgular CsA'ya dirençlidir. Son zamanlardaki uzun süreli CsA kullanımı araştırılmaktadır (14).

FSGS'nin tedavisindeki amaç böbrek yetmezliğini gidermek veya geciktirmek, nefrotik sendrom remisyonu sağlamak ve nefrotik sendromla ilgili komplikasyonları engellemek, hastayı asemptomatik hale getirmektir. Nefrotik olmayan hastalar genellikle böbrek yetmezliğine gitmez;

gitmez; nefrotik sendromla ilgili komplikasyonlar görülmez; ve genellikle asemptomatiktir. Bu nedenlerden dolayı bu hastalar için spesifik tedavi önerilmez (2).

Proteinüriyi nefrotik sınırların altına düşürmek için her türlü agresif tedavi uygulanmalıdır. Eğer bu tedaviler glomerüler fibrotik olayı durdurmada kesin etkili iseler, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), diyaliz, transplantasyon, relaps gibi seçeneklerden korunmak için tercih edilebilir. Ancak şu da bir gerçektir ki, proteinüriyi durdurmanın glomerüler sklerozu tam olarak durdurduğu kanıtlanamamıştır. Nefrotik sendromda remisyon sağlayan tedavilerin zaten SDBY geliştirmeyecek hastalarda etkili olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stephen M, Karbet MD, Melvin M et al. Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-83.
2. Ponticelli C, Banfi G. Focal and segmental glomerulosclerosis. In: Ponticelli C, Glasscock RJ (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*. New York: Oxford University Press, 1999: 108-46.
3. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999; 55:1885-90.
4. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis. Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-83.
5. Fuchshuber A. Options for molecular genetic diagnosis in familial FSGS and congenital nephrosis. *Pediatric Nephrology Syllabus, 12th IPNA International Congress, September 2001, Seattle, USA*.
6. Brown CB, Cameron JS, Turner DR, et al. Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function (malignant FSGS). *Clin Nephrol* 1978; 10: 51-61.
7. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1994; 46: 595-604.
8. Clark AG, Barratt TM. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harman WE (eds). *Pediatric Nephrology* (4th ed). Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 731-44.
9. Goldstein D, Oda Y, Kurokawa K. et al. Blood levels of 25-hydroxy vitamin D in Nephrotic patients. *Ann Int Med* 1977; 87: 664-73.
10. Harris R, Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 477-97.
11. Glasscock R, Cohen A, Adler S. Primary glomerular disease. In: Brenner B (ed). *The Kidney* (5th ed). Philadelphia: W.B. Saunders, 1995: 1423-4.
12. Baskın E, Beşbaş N. Kronik Glomerulopati İzlemi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1999; 20: 346-75.

13. Wilcox C. Diuretics. In: *The Kidney* (5th ed). Brenner B (ed) Philadelphia, W.B. Saunders, 1995: 2299-330.
14. Drukker A, Ehrich JHH, Filler G. Treatment of steroid-resistant NS with MCSN or FSGS-a patient oriented discussion combining old facts and new concepts. *Pediatric Nephrology Syllabus*, 12th IPNA International Congress, September 2001, Seattle, USA.
15. Brater DC. Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs*. 1991; 41: 14-22.
16. Fauchald P, Noddeland H, Norseth J. An evaluation of ultrafiltration as treatment of diuretic resistant edema in nephrotic syndrome. *Acta Med Scand* 1985; 17: 127-31.
17. Saatçi Ü, Beşbaş N. Primer nefrotik sendromda tedavi yaklaşımları. Ankara, Çocuk Nefrolojisi Derneği Yayınları, 1998: 20-9.
18. Paliogianni F, Ahuja SS, Balow JP, Balow JE, Boumpas DT. Novel mechanism for inhibition of T cells by glucocorticoids (GC): GC modulate signal transduction through IL-2 receptor. *J Immunol*. 1993; 151: 4081-9.
19. Ponticelli C, Fogazzi GB. Methylprednisolone pulse therapy for primary glomerulonephritis. *Am J Nephrol*, 1989; 9: 41-6.
20. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the international study of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 590-3.
21. Cade R., Mors D, Privette M, et al. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 1986; 146: 737-41.
22. Chan GLC, Canafax DM, Johnson CA. The therapeutic use of azathioprine in renal transplantation. *Pharmacotherapy* 1987; 7: 165-177.
23. Waldo FB, Benfield MR, Kokaut EC. Methylprednisolone treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 503.
24. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, et al. Treatment of steroid-resistant focal glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-7.
25. Bruce M, Lieberman KV, Stanley A, Mendoza SA. Steroid resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 1996;10: 772-8.
26. Almeida MP, Almeida HA, Coelho RF. Vincristin in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 79-80.
27. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long term follow up. *Clin Nephrol* 1995; 43: 84-88.
28. Schmidt J, Fleissner S, Heimann-Weithschat I, et al. Effect of corticosteroids, cyclosporin A and methotrexate on cytokin release from monocytes and T-cell subsets. *Immunopharmacology* 1994; 27: 173-9.
29. Habib R, Niaudet P. Comparison between pre- and post-treatment in children with cyclosporin for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 141-6.
30. Meyrier A., Noel LH., Auriche P, Callard P, and the collaborative group of the Societe de Nephrologie. Long term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-56.
31. Niaudet P. And the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporin and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125: 981-6.
32. Collaborative study group of Sandimmun in idiopathic nephrotic syndrome. Efficacy and tolerability of cyclosporin A in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 35: 48-60.
33. Pruna A, Barka A, Nochy D, et al. Pefloxacin as a first-line treatment for nephrotic syndrome in minimal glomerular lesions in adult. *Multicenter study of 32 patients. Nephrologie* 1997; 18: 79-80.
34. Sharma RK., Sahu KM., Gulati S., Gupta A. Pefloxacin in steroid dependant and resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2000; 13: 271-4.
35. Mc Cauley J, Shapiro R, Ellis D, et al. Pilot trial of FK506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1286-90.
36. Badid C., Desmouliere A., Laville M. Mycophenolate mofetil: Implications for the treatment of glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1752-56.
37. Ehrich J. Guidelines for the management of nephrotic syndrome. In: *Practical Nephrology and Clinical Conferences Handbook*. 36th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Nephrology, Bilbao, September 2002; 8-11.
38. Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 7-14.

Geliş Tarihi: 25.10.2002

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa BAK

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, İZMİR
mustafabak@ttnet.net.tr