

## DERLEMELER

# ÇOCUKLUK ÇAĞINDA STEROİDE DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROMDA ÖNEMLİ BİR NEDEN OLAN FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Süleyman KALMAN (\*)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (2) : 183 - 188 (2004)

## ÖZET

Fokal segmental glomerülosklerozun (FSGS), çocukluk çağı steroide dirençli nefrotik sendromları (SDNS) içindeki önemi giderek artmaktadır. FSGS'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, altta yatan mekanizmalar dört kategoriye ayrılır; humoral etkenler, hemodinamik etkenler, podosit zedelenmesi ve genetik predispozisyon. Çocukluk çağında FSGS tedavisinde önemli zorluklar vardır. Steroidler ve sitotoksik ilaçlar genellikle FSGS'yi remisyona sokmada etkisizdirler. Siklosporin FSGS'de proteinürüğü azaltmada başarılı olabilmektedir. Ancak uzun dönemde tam remisyon oranları düşüktür. Yeni ilaçlardan takrolimus ve mikofenolat mofetilin başarı oranları hakkında az bilgi vardır. Plazmaferezin rolü ise ileri araştırmalar gerektirmektedir. İmmünesupresif olmayan tedaviler (angiotensin konverting enzim inhibitörleri, lipid düşürücü ajanlar, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar) hemen hemen tüm FSGS hastalarına uygulanabilir. Etkin tedavideki yetersizlik ve kronik böbrek yetmezliğine ilerleyen kötü prognoz nedeniyle, FSGS pediatrik nefrologlar için önemli bir tedavi sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu derlemede FSGS patogenezi ve tedavi seçenekleri tanımlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Steroide Dirençli Nefrotik Sendrom, Fokal Segmental Glomerüloskleroz.

## SUMMARY

**Therapy Modalities in Focal Segmental Glomerulosclerosis which is the Important Cause of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome in Childhood**

*The importance of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) has been gradually increasing in childhood steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS). Although the exact pathogenesis of the FSGS is not*

*known, underlying mechanisms of FSGS fall into four categories; humoral factors, hemodynamic factors, podocyte injury, and genetic predisposition. There exist some challenges of treatment with FSGS in childhood. Steroids and cytotoxic agents are generally ineffective in inducing remission in FSGS. Treatment with cyclosporine might be successful in reducing proteinuria. However, complete remission rate with cyclosporine is quite low in FSGS on the long-term. Even fewer data are available on success rate of the use of new therapeutic agents such as tacrolimus and mycophenolate mofetil in FSGS. The assesment of the role of plasmapheresis in the management of patients with FSGS requires further evaluation. Non-immunosuppressive therapy (i.e. angiotensin-converting enzyme inhibitors, lipid-lowering drugs, non-steroidal antiinflammatory drugs) should be applied to almost all patients with FSGS. Because there is no treatment with utmost effectiveness and the prognosis is poor with progression to chronic renal failure, FSGS represents a significant therapeutic dilemma for pediatric nephrologists. In this review, the pathogenesis and therapeutic options on FSGS were described.*

**Key Words:** Steroid Resistant Nephrotic Syndrome, Focal Segmental Glomerulosclerosis.

## Tanım

Nefrotik sendrom; çocukluk çağında 24 saatlik idrarda 40 mg/m<sup>2</sup>/saat ya da 50 mg/kg/gün üzerinde proteinüri, hipoalbuminemi ve ödemle karakterize bir klinik antitedir. Hiperlipidemi, lipidüri, bazen hipertansiyon gibi klinikopatolojik durumlar bu üç ana patolojinin sonucudur. Ödem ve proteinüri birlikteliği uzun zamandır bilinmesine karşın, ancak 1827'de Richard Bright, bu bozukluğun böbreğe bağlı olarak ortaya çıkabileceğini bildirmiş ve hastalık uzun süre onun adıyla anılmıştır. 18. ve 19. yüzyıllarda hastalığın tedavisinde civa içeren bileşikler kullanılmıştır. 1939'da sülfonamidlerin, 1944'te de penisilinlerin yaygın olarak kullanıma girmesi ile sendroma bağlı en ciddi komplikasyon olan enfeksiyonlardan kaynaklanan morbidite azalmıştır. 1950'lerde ise, steroidlerin kullanıma girmesi sonucu tedavide başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

(\*) GATA Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı  
Reprint Request: Dr. Süleyman KALMAN, GATA, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, 06018, Etilik/ANKARA  
Kabul Tarihi: 08.04.2004

Ancak bir süre sonra hastaların bir kısmının steroid tedavisine yanıt vermediklerinin belirlenmesi ile 'steroid direnç' kavramı ortaya çıkmıştır (1,2) (Tablo I).

**TABLO-I**  
**Nefrotik Sendromda Sık Kullanılan Tanımlar (1)**

**Remisyon:** İdrar protein ekskresyonunun 3 ardışık gün boyunca 4 mg/m<sup>2</sup>/saat altında veya dipstick ile (-) veya eser olması

**Steroid Yanıt:** Yalnızca steroid tedavisi ile remisyonun sağlanması

**Sık Relaps:** Başlangıçtaki iyileşme sonrası 6 ay içinde 2 veya daha çok, bir yıl içinde 4 veya daha çok relaps

**Steroid Bağımlılığı:** Steroid tedavisi sırasında ya da steroid kesildikten sonraki iki hafta içinde ortaya çıkan relaps

**Steroid Direnci:** Dört haftalık 60 mg/m<sup>2</sup>/günlük prednizolon tedavisine rağmen cevapsızlık (Bazen bu süre 40 ya da 45 mg/m<sup>2</sup>/gün alterne (günaşırı) steroid tedavisi ile sekiz haftaya değin uzatılmaktadır.)

**Erken Yanıtsızlık:** İlk nefrotik sendrom epizodundaki tedaviye yanıtsızlık

**Geç Yanıtsızlık:** Daha önce steroidle remisyonun sağlanmış bir hastada gelişen steroid direnci

**Geç Cevap Verme:** Hastanın remisyonun steroid dışında başka bir ilaç kullanmaksızın dört haftalık 60 mg/m<sup>2</sup>/günlük prednizolon tedavisinden sonra girmesi

**Relaps:** Daha önce remisyon sağlanmış bir hastada idrarda protein ekskresyonunun üç ardışık gün 40 mg/m<sup>2</sup>/saat üzerinde saptanması

Literatürde steroid direnç konusunda farklı tanımlamalar bulunmaktadır. Bunlardan 4 hafta 60 mg/m<sup>2</sup>/gün oral steroid tedavisini takiben, 4 hafta daha 45 mg/m<sup>2</sup>/günaşırı steroid tedavisiyle remisyonun sağlanamamasını 'steroid direnç' olarak kabul eden görüş daha yaygındır. Steroid dirençli nefrotik sendromlu (SDNS) hastalar enfeksiyon, tromboz gibi risklerle birlikte kronik böbrek yetmezliği açısından da risk taşımaktadırlar (2).

### Epidemiyoloji

İdiyopatik nefrotik sendrom prevalansı 100.000'de 16 olarak bildirilmektedir. Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu (ISKDC), ilk tanı sonrası hastaların önemli bir bölümünün steroid dirençli olduğunu saptamıştır. Buna göre başlangıçtaki 8 haftalık steroid tedavisine %78 oranında yanıt alınmaktadır. Bu olguların %91.8'i minimal değişiklik hastalığı (MDH), kalan %8.2 ise diğer histopatolojilere sahiptir. Hastalar histopatolojik kategorilere ayrıldığında başlangıç steroid tedavisine minimal değişiklik hastalığı %93.1, fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) %29.7, membranoproliferatif

glomerulonefrit (MPGN) %6.9 oranında yanıt vermektedir. FSGS tanısı almış 75 hastayı beş yıl boyunca izleyen bir çalışmada, %37 inatçı proteinüri, %23 kronik böbrek yetmezliği, %21 son dönem böbrek yetmezliği saptanmıştır. Son 20 yılda nefrotik sendrom insidensi sabit kalmakla birlikte FSGS tanılı hasta sayısı artmaktadır. Böylece steroid direncinin ve FSGS'nin önemi de artmaktadır (1,3). Ülkemizde çocukluk çağında kronik böbrek yetmezliği etyolojisini araştıran bir çalışmada reflü nefropatisi %32.4 ile ilk sırada gelirken, onu %22.2 ile glomerüler hastalıklar izlemekte ve glomerüler hastalıklar içinde de FSGS'nin yeri giderek artmaktadır (4).

### Etyoloji

FSGS'de olguların çoğu idiyopatik olmakla birlikte minimal değişiklik hastalığından progresyon en önemli neden olarak görülmekte ve bazı otoritelere göre aynı klinikopatolojinin farklı spektrumlarını temsil etmektedirler (Tablo II) (5).

**TABLO-II**  
**FSGS'nin Nedenleri (5)**

1. İdiyopatik
  - MDH'dan ilerleme
2. Sekonder
  - Vezikoureteral reflü
  - HIV enfeksiyonu ve AIDS
  - Maligniteler
  - Masif obesite
  - Eroin kullanımı
  - Soliter böbrek
  - Orak hücreli anemi
  - Herediter nefropatiler
  - Kronik transplant rejeksiyonu

### Patogenez

Patogenezde rol oynayan etkenler dört ana grupta ele alınmaktadır. Bunlar;

1. Humoral etkenler
2. Hemodinamik etkenler
3. Podosit zedelenmesi
4. Genetik predispozisyon

Humoral mekanizmayı destekleyen bulgular, IgM ve C3 içeren depozitlerin renal biyopsi örneklerinde saptanması ve immunsupresifler ve plazmaferez gibi tedavi yaklaşımları ile proteinürinin azalmasıdır. Ayrıca bazı hastaların serumlarından 'FSGS faktör' izole edilerek ratlara enjekte edildiğinde proteinüriye yol açtığı gözlenmiştir. Hemodinamik faktörlerin, glomerüler hipertansiyon ve artmış transmural basınç

gradyenti ile FSGS gelişimine katkıda buldukları düşünülmektedir. Podositlerdeki füzyon, adezyon ve kopmalar, Bowman kapsülü ve pariyetal epiteliyal hücreler arasında sineşilere yol açarak, plazma proteinlerinin subendoteliyal alanda birikimi ile karakteristik hyalinozis ve segmental sklerozis yol açmaktadır. Sonuçta oluşan bu segmental skleroz, global sklerozise doğru ilerlemektedir. Genetik predispozisyonda HLA-DR4 sıklığı ile hastalık arasında korelasyon olduğunu savunan yazarlar vardır (1,2,6). SDNS'un genetik formları üzerindeki çalışmalar Fin tipi nefrotik sendromda kromozom 19q13.1 üzerinde lokalize NPHS1 geninin saptanmasıyla ve bunun kodladığı nefrin adlı proteinin bulunmasıyla yoğunlaşmıştır. Nefrin böbreklerde, slit diafram başta olmak üzere podositlerde lokalizedir. Ailevi SDNS'un otozomal resesif tipi, MDH veya FSGS histopatolojisiyle ortaya çıkar. Burada patogeneze kromozom 1q25-q31 üzerinde identifiye edilen NPHS2 geninin kodladığı podosin adlı protein sorumlu tutulmuştur. Daha çok erişkin yaşta başlayan, FSGS karakterindeki otozomal dominant SDNS'de kromozom 19q13'te lokalize alfa-aktinin 4 (ACTN4) sorumlu tutulmuştur. ACTN4 podositlerin ayakçı çıkıntılarının oluşumunda yer almaktadır. Ayrıca SDNS'un Denys-Drash sendromu (erkek psödohermafroditizm ve Wilms tümörü) ile Frasier Sendromu (erkek psödohermafroditizm ve nefropati) gibi özel tipleri de mevcuttur (1,2).

### Patoloji

Patolojik değişikliklerin ilk başladığı yerin jukstamedüller glomerüller olması nedeniyle sadece korteksteki glomerüllerini içeren renal biyopside tanının gözden kaçabileceği unutulmamalıdır. Işık mikroskopunda glomerüller hilustan başlayan glomerüllerin bir bölümünü (fokal) ve tutulan glomerülünde bir parçasını ilgilendiren (segmental) lezyonlar görülürken, immünfloresan incelemede granüler IgM ve C3 depolanması mevcut olup, elektron mikroskopide ayakçı çıkıntılarda füzyon görülmektedir (1, 7).

### Tedavi

FSGS'de optimal tedavinin zorluğu, tedavilerin çoğunun ampirik olması ve prospektif kontrollü çalışmaların azlığı bu konuda bir görüşbirliği oluşmasındaki zorlukların temelini oluşturmaktadır. Bu bağlamda diğer nefrotik sendrom tiplerinde olduğu gibi destek tedavisi, akciğer ödemi, konjestif kalp yetmezliği, bakteriyel peritonit, tromboz, hipertansiyon ve volüm eksikliği konularında

dikkatli olunmalıdır. Destek tedavisinin ana unsurlarını tuz kısıtlaması ve diüretikler oluşturmaktadır. Diüretik kullanımının intravasküler volüm eksikliğini ekarte ettikten sonra ve genellikle albuminle birlikte yapılması önemlidir (1,2,7).

### Alkilyici Ajanlar

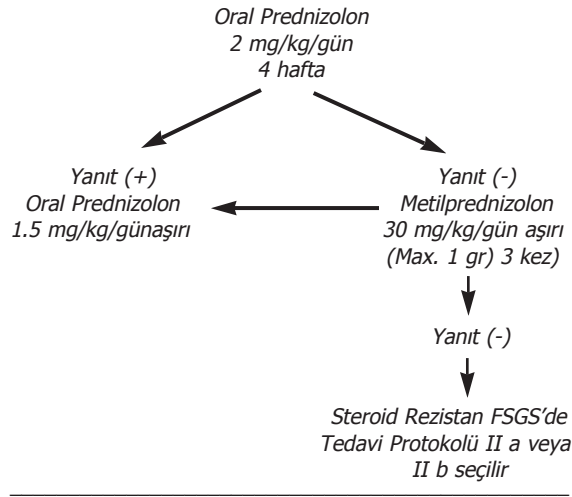
Alkilyici ajanlardan siklofosfamid ve klorambusil hücre DNA'sına penetre olarak etki etmekte, steroide bağımlı ve steroide dirençli nefrotik sendromda kullanılmaktadır. Siklofosfamid tedavisine olumlu yanıt bildirimini kısıtlı olmakla birlikte, Kanada grubu %48 oranında tam ya da kısmi remisyon bildirmiştir (8). İntravenöz siklofosfamidin altı ay süresince aylık bolus uygulamalarının steroide dirençli nefrotik sendromlu MDH'da %100 remisyon sağladığı, ancak %40'ında relaps gözlenmesine karşın bunların da steroide duyarlı biçime dönüştüğü gözlenmiştir. Oral siklofosfamid 2-3 mg/kg/gün tek dozda, intravenöz siklofosfamid ise 500-750 mg/m<sup>2</sup> dozunda önerilmektedir. Hemorajik sistit, lökopeni ve gonadal toksisite en önemli yan etkisidir. Kümülatif dozu 225 mg/kg'dır (9).

Klorambusil ise steroid ve siklofosfamide dirençli grupta %80 remisyon sağlarken %40 relaps ortaya çıkmıştır. Önerilen doz 0.2 mg/kg/gündür. Kümülatif dozu 1000 mg'ı geçmemelidir. Uzun süre kullanımda malignite oluşturma riski vardır (10).

### Kombinasyon Tedavisi

Son dönemde dikkati çeken önemli bir tedavi yaklaşımı anafikrini yüksek doz bolus metilprednizolonun oluşturduğu prednizon, siklosporin ve siklofosfamidten oluşan tedavi kombinasyonlarıdır. Tunc ve Mendoza'nın önerdiği, 18 aylık tedavi protokolünün olumlu sonuçları bildirilmekte, Çocuk Nefrolojisi Derneği tarafından da FSGS'de bu protokoller önerilmektedir. Steroidler oral kullanımdaki yüksek dirence karşın, tedavide yine de ilk seçenек olarak önemlerini korumaktadır (Tablo III, IV,V). İntravenöz yüksek doz steroid ve siklosporinle tedavi edilmiş, ortalama 6.33 yıl izlenen 32 hastanın 21'inde (%65.6) tam remisyon, 3'ünde (%9.4) hafif proteinüri, 2'sinde (%6.3) orta düzeyde proteinüri, 6'sında (%18.8) tedaviye yanıtızsızlık saptanmıştır. Tedaviyle tam remisyon sağlanamayan 11 hastanın 5'inde kronik böbrek yetmezliği, 3'ünde de son dönem böbrek yetmezliği saptanmıştır. Tedavinin katarakt (%22), gelişme geriliği (%17), hipertansiyon (%17), lökopeni (%19) ve sık gastrointestinal sistem rahatsızlığı gibi yan etkileri vardır (11-13).

**TABLO-III**  
**FSGS'de Steroid Kullanımı Tedavi Protokolü-I (11)**



**TABLO-IV**  
**Steroid Dirençli FSGS'de Tedavi Protokolü - II a (11)**

Haftalar	Metilprednizolon*	Prednizon**
1-2,	30 mg/kg 3 kez/hafta	-
3-10,	30 mg/kg/hafta	1.5 mg/kg/günaşırı
11-18,	30 mg/kg/2 hafta	1 mg/kg/günaşırı
19-50	30 mg/kg/ay	0.5 mg/kg/günaşırı
51-82	30 mg/kg/2 ay	0.5 mg/kg/günaşırı

\* Maksimum doz 1000 mg

\*\* Maksimum doz 60 mg

Nefrotik düzeydeki proteinüri ilk on haftalık protokolü takiben halen devam ediyorsa bu tedavi protokolüne 11'inci haftadan itibaren SİKLOFOSFAMİD 2 mg/kg/gün 8-12 hafta süreyle eklenir.

**TABLO-V**  
**Steroide Dirençli FSGS'de Tedavi  
Protokolü - II b (11,12 )**

Haftalar	Metilprednizolon	Prednizon	Siklosporin
1-2,	30 mg/kg 3x/hafta	-	3 mg/kg/gün
3-10,	30 mg/kg/hafta	20 mg/m2/günaşırı	3 mg/kg/gün
11-18,	30 mg/kg/2 hafta	20 mg/m2/günaşırı	3 mg/kg/gün
19-50	30 mg/kg/ay	20 mg/m2/günaşırı	3 mg/kg/gün
51-82	30 mg/kg/2 ay	20 mg/m2/günaşırı	3 mg/kg/gün

### Siklosporin

Fokal segmental glomerülosklerozun patogenezindeki immün aracılıklı mekanizma nedeniyle T-lenfositlerin interlökin-2 (IL-2) ve diğer lenfokinleri üretmesini inhibe eden siklosporinden tedavide yararlanılmaktadır. Remisyon oranları %10-86.7

arasında geniş bir aralıktadır (14). Tejani ve ark. (15) FSGS'li 12 çocuktan 4'ünde tam, 8'inde ise kısmi remisyon sağlamışlardır. Ponticelli ve ark.nın (16) çalışma sonuçlarının desteği ile yaklaşık %60 hastada tam veya kısmi remisyon oluşabileceği öne sürülmüştür. Ancak tedavinin yan etkileri önemlidir. Hipertrikoz, bulantı-kusma, baş ağrısı, gingival hiperplazi gibi minör yan etkilerin yanısıra, hipertansiyon, hiperkalemi, nefrotoksik olması nedeniyle ilerleyici interstisiyel fibrozis ve tübüler atrofi gibi major yan etkiler de vardır. İlaç kesiminden sonra ortalama %42 oranında relaps tanımlanmıştır (1,2).

### Angiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri

İntraglomerüler kapiller basıncı, efferet arterioli dilate etmek yoluyla düşürerek etki ederler. Proteinüriyi yaklaşık %50 oranında azalttığı ve selektif hale getirdiği yolunda yayınlar olmakla birlikte nefrotik sınırdaki proteinüriyi önlemede başarılı değildirler. Ayrıca serum lipid düzeylerini azaltıcı etkileri nedeniyle de yararlı olmaktadır (17).

### Hiperlipidemi ve lipid düşürücü ajanlar

Hiperlipidemisinin glomerüler filtrasyon bariyerinin geçirgenliğini değiştirerek, glomerüloskleroz ve tubulointerstitiyel fibrozisi ilerlettiği düşünülmektedir. Hidroksimetil glutaril-CoA redüktaz inhibitörleri, kolesterol, LDL, trigliserid düzeylerini azaltmakta, ancak proteinüri ve renal fonksiyonlarda düzelme etkilememektedir. Tedavide LDL-aferez tedavisi de denenmiş, sekiz hastanın beşinde ortalama 14 günde serum protein düzeylerinde yükselme saptanmıştır (18).

### Takrolimus

Bir kalsinörin inhibitörü olarak IL-2 üretimini azaltır, böylece T-hücre lenfokin üretimini inhibe ederek glomerül bazal membranın geçirgenliğinde düzelmeye sağlar. FSGS'de kullanımı hakkında az sayıda olgu içeren kontrolsüz çalışmalar ve olgu sunumları dışında yeterince bilgi yoktur (19).

### Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF) ve mizoribin inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek de novo pürin sentezini engelleyerek etki ederler. Böylelikle özellikle T ve B lenfosit proliferasyonunu inhibe ederler. Aynı zamanda endotelial hücelere

aktive olmuş lenfosit adhezyonunu da adhezyon moleküllerinin glikozilasyonunu inhibe ederek sağlarlar. Yakın zamanlarda MMF'in, erişkinlerde membranöz nefropatide proteinüriyi azalttığı, çocuklarda da sık tekrarlayan nefrotik sendromda relaps sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar vardır (19).

### Plazmaferez

FSGS'nin patogenezi hakkındaki hipotezlerden biri de dolaşan (sirküle eden) sitokin ya da büyüme faktörü yapısındaki bir faktörün artmış glomerüler permeabiliteden sorumlu olabileceğine ilişkindir. Buna dayanarak plazmaferez hem primer FSGS'de hem de hastalığın renal allografttaki tekrarlamasında kullanılır. Steroid ve siklosporine dirençli FSGS'li yedi çocuk hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, iki hastada tam, iki hastada kısmi remisyona sağlanmış. Hastaların tümü tedavi sırasında intravenöz metilprednizolon almış, yine bir bölümüne ACE-inhibitörü, antihipertansif, siklosporin ve antilipid tedavi verilmiştir (20).

### E vitamini

E vitamini böbreği reaktif oksijen moleküllerinin zararlarından koruyan doğal bir antioksidandır. Çocuklardaki FSGS'de proteinüride %58'lik bir azalma sağladığı bildirilmiştir. Ancak tüm antioksidan ve renoprotektif etkilerine karşın proteinüriyi nefrotik düzeyin altına düşüremez (21).

### Diğer tedavi yaklaşımları

ISKDC'nin yaptığı bir çalışmada, azatioprin ve steroid ile yalnızca steroid alan SDNS hastalar arasında bir fark bulunamamıştır. Dolayısıyla tedavide önerilen ve kullanılan bir ilaç olarak değeri düşüktür (22).

Prostaglandin sentezini inhibe ederek, afferent arteriolde vazokonstriksiyon yapan ve glomerüler filtrasyon hızını azaltan nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, bazal membranın selektivitesini korurlar, glomerüler filtrasyon hızının %50'nin üzerinde olduğu hastalarda önerilirler. Ancak çocuk yaş grubunda, intersitisiyel nefrit yaparak proteinüriyi artırma gibi yan etkileri nedeniyle pek kullanılmazlar (23).

Vinkristin, mikrotubuler protein tubuline bağlanarak mitozu metafazda bloke eden bir alkaloiddir. Genellikle steroid dirençli nefrotik sendromda etkisiz olduğuna inanılmaktadır. Buna karşın uygulandığı yedi hastadan ikisinde tam remisyona sağlanmış (24).

Bir florokinolon türevi olan pefloksasin, bakteriyel bir enfeksiyon nedeniyle tedavi edilen nefrotik sendromlu bir hastada, remisyona sağlamış ve FSGS tedavisinde kullanımını gündeme gelmiştir. Ancak daha sonraki çalışmalarla bu başarılı etki desteklenmemiştir. Ayrıca artralji, eklemlerde efüzyon, intrakraniyal hipertansiyon, bulantı ve akut böbrek yetmezliği gibi önemli yan etkileri ortaya çıkmış, ratlarda adriyamisin ile oluşturulan nefrotik sendrom sonrası pefloksasin tedavisi ile ilk hafta proteinüri azalmış, ancak sonradan bu iyileşme süreklilik göstermemiştir (25).

Levamisol, immunstimulan etkileri uzun zamandır bilinen bir antihelmintiktir. Sık tekrarlayan ya da steroid bağımlı tip nefrotik sendromlarda antiproteinürik etkisi nedeniyle başarıyla kullanılmaktadır. Ancak steroid dirençli nefrotik sendromda etkisi gösterilememiştir. Grip benzeri semptomlar, bulantı, nörolojik semptomlar ve agranülositoz gibi yan etkileri vardır (26).

### Sonuç

FSGS, çocukluk çağı nefrotik sendromları arasında önemi giderek artan ve prognozunu kötüleştiği nedeniyle kronik böbrek yetmezliği nedenleri arasında öne çıkmakta olan bir patolojidir. Hastalığın yerleşmiş bir tedavisinin olmaması ve ampirik tedavilerin başarı oranlarının kısıtlılığı tanıda, patogenezi ve tedavide yeni araştırma ve seçeneklere gereksinim göstermekte ve FSGS'nin çocuk nefrolojisinde önemi giderek artmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Niaudet, P.: *Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology*, Barrat TM, Avner ED, Harmon WE (eds), 4th. ed. Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 1999, s. 749.
2. McBryde, K., Kershaw, D.B., Smoyer, W.E.: *Pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. Curr Probl Pediatr*, 2001; 31: 275-307.
3. Fdryk, J., Querfeld, U.: *Idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome. ESPN Handbook*, Cochat P (ed), ESPN, 2002, s. 259.
4. Şirin, A., Emre, S., Alpay, H., Nayır, A., Bilge, İ., Tanman, F.: *Etiology of chronic renal failure in Turkish children. Pediatr Nephrol*, 1995; 9: 549.
5. Süleymanlar, G.: *Primer Glomerüler hastalıklar. Nefroloji El Kitabı*, Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (eds), 3.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000, s. 168.
6. Korbet, S.M.: *Primary focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol*, 1998; 9: 1333-40.



7. Kher, K.K.: Nephrotic syndrome. *Clinical Pediatric Nephrology*, Kher KK, Makker SP (eds), McGraw-Hill Book-Co, Singapore, 1992, s. 137.
8. Geary, D.F., Farine, M., Thorner, P., Baumal, R.: Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol*, 1984; 22: 109-13.
9. Elhence, R., Gulati, S., Kher, V., Gupta, A., Sharma, R.K.: Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regimen for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1994; 8: 1-3.
10. Elzouki, A.Y., Jaiswal, O.P.: Evaluation of chlorambucil therapy in steroid-dependent and cyclophosphamide-resistant children with nephrosis. *Pediatr Nephrol*, 1990; 4: 459-62.
11. Beşbaş, N.: Fokal segmental glomerülosklerozda tedavi yaklaşımları. *Primer Nefrotik Sendromda Tedavi Yaklaşımları*, Saatçi Ü, Beşbaş N (eds), Çocuk Nefrolojisi Derneği Yayınları, s.19.
12. Mendoza, S.A., Tune, B.M.: Treatment of childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 1992; 3: 889-94.
13. Tune, B.M., Kirpekar, R., Sibley, R.K., et al.: Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: along-term follow-up. *Clin Nephrol*, 1995; 43: 84-8.
14. Borel, J.F.: Mechanism of action of cyclosporine A and rationale for use in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 1991; 35: 23.
15. Lieberman, K.V., Tejani, A.A.: randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 1996; 7: 56-63.
16. Ponticelli, C., Rizzoni, G., Edefonti, A., et al.: A randomized trial of cyclosporine in steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1993; 43: 1377-84.
17. Delucci, A., Acno, F., Rodriguez, E., et al.: Enalapril and prednisone in children with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol*, 2000; 14: 1088-91.
18. Muso, E., Mune, M., Fujii, Y., et al.: Low-density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1999; 56: 122-5.
19. Briggs, W.A., Choi, M.J., Scheel, P.J.: Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis*, 1998; 31: 213-7.
20. Franke, D., Zimmering, M., Wolfish, N, et al. Treatment of FSGS with plasma exchange and immunoabsorption. *Pediatr Nephrol*, 2000; 14: 965-9.
21. Tahzib, M., Frank, R., Gauthier, B., et al.: Vitamin E treatment of focal segmental glomerulosclerosis: results of an open-label study. *Pediatr Nephrol*, 1999; 13: 649-52.
22. Cade, R., Mars, 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.
23. Velosa, J.A., Torres, V.E.: Benefits and risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1986; 8:345-50.
24. Goonasekera, C.D.A., Koziell, A.B., Hulton, S.A., et al.: Vincristine and focal segmental sclerosis: do we need a multicentre trial? *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 284-9.
25. Pruna, A., Metivier, F., Akposso, K., et al.: Pefloxacin as first-line treatment in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992; 340:728-9.
26. Eddy, A.A., Symons, J.M.: Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629-39.