

616.61
G 652
1996

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERÜLONEFRİTDE TEDAVİ

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

İç. Hast. Uzm. Dr. Mehmet Ali ÇOBANOĞLU

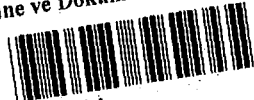
Danışman

Prof. Dr. Emel AKOĞLU

İSTANBUL, 1996



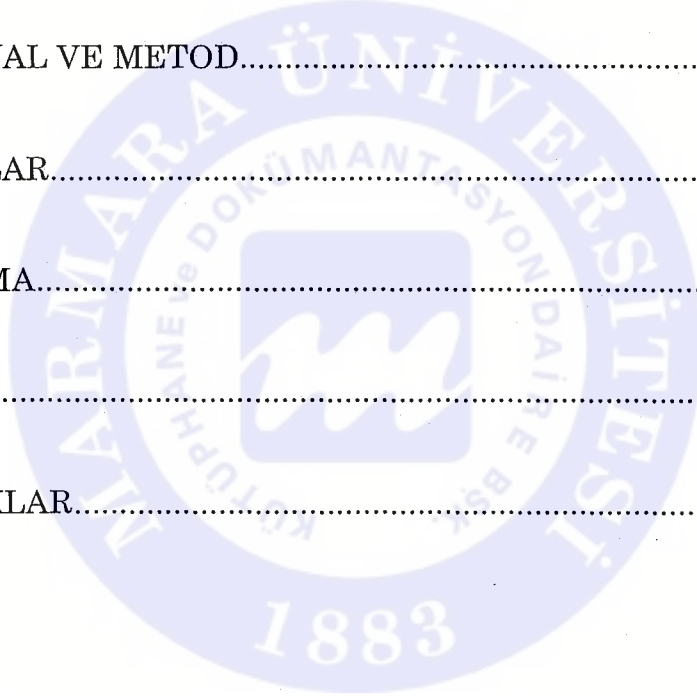
Marmara Üniversitesi
Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı



T03701

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	20
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	34
ÖZET.....	41
KAYNAKLAR.....	42



GİRİŞ

Glomerülonefritler (GN) bir immün kompleks hastalığı olup, primer ve sekonder GN'ler olarak sınıflandırılabilirler. Sekonder GN'lerde etyolojik faktörler arasında infeksiyöz ajan veya diğer bir hastalık vardır. Primer olanlarda ise etyoloji henüz bilinmemektedir. Bu nedenle primer GN'lerde tedavide tartışmalıdır. Olayı başlatan neden bilinmediği ve immün kompleksin glomerüler patolojinin oluşmasında rolü olduğu için, tedavide immün kompleks oluşmasını engelleyici ajanlar (immünsüpresif ajanlar) veya immün kompleks oluşuktan sonra böbrek parankimindeki hasarı engelleyici ajanlar bazı üniteler de kullanılmaya başlanmıştır. İmmün kompleksler böbrekte depolandığı esnada trombositler aktive olmakta, bazı mediatörler, büyüme faktörleri PDGF (platelet driven growth factor) ve sitokinler renal patolojinin ilerlemesine neden olmaktadır. Bu nedenlerle trombositlerin agregasyonlarını önlemek için, aspirin (asetil salisilik asit) ve dypridamol değişik dozlarda tedavide kullanılmaktadır.

Son zamanlarda hiperlipideminin, lipidürinin ve glomerülden süzülerek tübüllere gelen proteinin, tübül hücreleri ve interstisyel doku için zararlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle proteinüriyi azaltan anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve antilipidemik ilaçlarda tedavide kullanılmaya başlanmıştır.

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN); gelişmiş ülkelerde giderek sıklığı azalan GN olmasına karşın, ülkemizde halen oldukça fazla oranda görülmektedir. Tedavisi konusunda değişik öneriler olmakla birlikte, bu çalışmada primer MPGN'li haslarda İ. V cyclophosphamide (CPM) + prednizolon + aspirin + dypridamol ve ACE inhibitörleri tedavisi uygulanıp, etkisi değerlendirilmek amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Glomerülonefritler genelde bir immünkompleks hastalığıdır(1). İmmünkompleks GN'lerinde, dolaşan kandaki immünkompleksler önce mesangiumdaki mesangial hücrelerde, daha sonra epitel, bazal membran ve endotelden oluşan filtrasyon bariyerinin çeşitli yerlerinde birikir. İmmün kompleks; komplemanı ve takiben dolaşımdaki makrofajları, polimorfları aktive eder, daha sonra aktive olan T hücrelerinden sitokinler, lenfokin ve growth faktörler salgılanır, bunu hücresele proliferasyon izler. T hücreleri tarafından intersisyum infiltrate olur (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda interstisyel hücre infiltrasyonunun GN ile ilişkili olup, kreatinin klerensini olumsuz şekilde etkileyen bir faktör olduğu belirlenmiştir. Trombosit aktivasyonu prostaglandin salgılanmasına yol açarak glomerül harabiyetinde rol oynar. Glomerül inflamasyonunda rol oynayan en önemli mediatörler monosit ve makrofajlar tarafından salgılanırlar.

GN'de T hücreleri; immünolojik cevabı başlatır, immünolojik olayın ilerlemede rol alır ve direkt hücresele hasara yol açar. Glomerül içinde ve intersisyumda biriken T hücreleri; proliferatif GN'de, kresentik GN'de, minimal change GN'de fokal sklerozan GN'de rolü vardır. T hücrelerinin antijenitesi, sitokinlerin salgılanmasındaki rolü, mononükleer ve makrofaj akımını sağlamasıylada doku zedelenmesine yol açar. T hücreleri ve makrofajların salgıladığı growth faktörler, T hücrelerinin salgıladığı interlökin 4 ve sitokinler fibroblast yapımını stimüle ederek fibrozi-se neden olur.

Membranöz GN'de; hücre proliferasyonu yoktur, GBM kalındır. İmmünkompleks subepitel alanda depolanır. Minimal change GN'de; ışık mikroskopi tamamen normal bulguları gösterir, elektron mikroskopunda foot süreçlerde yapışıklıklar görülür. İmmünkompleks birikimi yoktur. MPGN'de mesangial matriksde artma, hücre proliferasyonu ve bazal membranda kalınlaşma görülür. Yarım ay oluşumu, interstisyel infiltrasyon ve yapışıklıklar, progrozun kötü olduğunun göstergeleridir. Antiglomerül bazal membran (GBM) nefritinde lineer, diğer GN'lerde granüler

olarak immüno kompleksler glomerül bazal membranında ve mesangiumda birikirler. İmmünglobulinler (IgG, IgA, IgM), C₃ ve fibrinojen immünflöresan mikroskopta veya immünperoksidaz metotla boyama ile gözlenirler.

Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN, Mesengio Capiller glomerülonefrit, hipokomplementemik persistan glomerülonefrit, lobüler glomerülonefrit, kronik mesengioproliferatif glomerülonefrit).

Daha çok gençlerde ve erişkinlerde meydana gelen kronik, primer ve genellikle ilerleyici glomerülonefrittir. Erkek ve kadınlar eşit olarak etkilenirler. MPGN primer glomerüler bir hastalık olabileceği gibi, çeşitli infeksiyöz olaylara, herediter veya multisistem hastalıklarına sekonderde olabilir. İdiopatik (primer) formu oldukça heterojen olup, böbrek biyopsilerinin ince yapısal görünümü ve immünflöresan boyama özelliklerine göre daha ileri bir sınıflandırmada yapılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. MPGN'nin sınıflanması

A) İdiopatik (Primer):

Tip I: İmmun birikintiler subendotelyal bölgede ve mesangiumda birikir.

Tip II: İmmun birikintiler bazal membranda birikir.

Tip III: İmmun birikintiler subepitelyal bölgede birikir.

B) Diğer hastalıklarla birlikte olan MPGN'ler (Sekonder):

Sistemik immün kompleks hastalıkları: Sistemik lupus eritematosus, kriyoglobulinemi, Sjögren Sendromu.

İnfeksiyöz hastalıklar: Bakteriyel İnfektif Endokardit, Viral İnfeksiyonlar (hepatit B, C) Mikoplazma, Candida, Malarya

Maligniteler: Lösemi, lenfoma, kanser

Kronik Karaciğer Hastalıkları: Kr. Aktif Hepatit (B, C), siroz

Diğerleri: İlaç alışkanlığı (eroin), Sarkoidoz, Orak Hücre Hastalığı.

KLİNİK TABLO

MPGN bütün yaş gruplarında görülür. Hastaların % 80'i 5 yaş üstü, 30 yaş altındadır. Tip I MPGN'nin % 90'nı ve Tip II MPGN'nin % 70'i 8-16 yaş arasındadır. Tip I MPGN kadınlarda biraz daha sık % 60, Tip II MPGN ise her iki cinste eşittir. Son yıllarda sanayileşmiş ülkelerde MPGN prevalansı azalmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde ise MPGN halen en fazla görülen glomerülonefrittir. Hastaların % 50'si nefrotik sendrom, % 30'u asemptomatik proteinüri, makroskopik veya mikroskopik hematüri, % 20'si nefritik sendrom ile hastaneye gelirler. Akut nefritik sendrom şeklindeki başlangıç Tip II'de daha sıktır. Vakaların yarısı üst solunum yolu infeksiyonunu takip eder. Hipertansiyon genellikle hafiftir ve vakaların yaklaşık 1/3'ünde bulunmaktadır. Başlangıçta hematüri ve proteinüri hemen hemen daima vardır.

LABORATUAR BULGULARI:

Proteinüri ve hematüri hemen hemen daima mevcut olup % 80 vakada silendirüri vardır. Nefrotik oranda proteinüri olguların yarısında görülür, geri kalan vakalarda hafif derecede proteinüri ortaya çıkar. Kanda kompleman (C3) daima düşüktür. Poststreptokoksik akut glomerülonefritde de (AGN) C3 düşüktür ama 8 hafta sonra normale gelir, MPGN de düşük kalmaya devam eder. Klinik seyir veya tedavide herhangi bir değişiklik olmaksızın C3 serum seviyeleri değişebilir. C3 nefritik faktör Tip II MPGN'li hastaların % 60'ında bulunur. C3 seviyeleri karaciğer hastalığı, monoklonal gamopatiler, lösemi ve metastatik kanserlerde azalabilir. IgG seviyeleri MPGN'de artabilir. GFR sıklıkla azalmıştır. Fakat normalde olabilir. Vakaların % 50'sinde normokrom normositik, coombs (-) anemi bulunur. ve ciddi olabilir. Eritrosit yaşam süresi kısalmıştır. Sedimentasyon hızı normal veya yüksek olabilir. MPGN'de serolojik bulgular tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. MPGN'de Serolojik Bulgular

	Kompleman komponentleri			Aso	Cryo	aGBM	aNCA	C1C	C3NF	HLA
	C1q	C4	C3							
TipI	↓	↓	↓↓↓	+	+	-	-	++	±	B hücre antijeni
TipII	N	N	↓↓↓	+	-	-	-	+	+	B-7

- : Çok sıklıkla normal
± : Bazen hafifçe anormal
+ : Bazen orta derecede anormal
++ : Sıklıkla anormal
+++ : Devamlı anormal
N : Normal seviyeler
↓ : Hafifçe azalmış
↓↓↓ : Kesinlikle ciddi olarak azalmış
- ASO : Ahtistreptolysin Otitresi
CryoIg : Cryoimmunglobulinler
aGBM : Antiglomerüler bazal membran antihoru
aNCA : Anti neutrophil Cytoplasmic antikor
C1C : Dolaşan immün kompleksler
HLA : Human Leukocyte antigen
C3NF : C3 nephritic factor

PATOLOJİ

Tip I MPGN'de mesangiumda artma , kapillerde ve bazal membranda kalınlaşma olur, glomerül içi daha kalabalıktır. Bütün lobüller az-çok eşit oranda etkilendir. Mesangiumda artan hücreler lökositlerdir, özellikle nötrofillerdir. Kapiller duvarları kalın olup çift kontur vardır. Kresentler fokal, segmental veya diffüz olur, biyopsilerin % 10'unda kresent vardır. Yaygın kresent meydana geldiği zaman kötü prognoz belirtisidir. Glomerülde lobülasyon ve bowman kapsülünde yapışıklıklar olayların ilerlemesi ile birlikte fibrozis, tubülüs atrofisi ve bazı tüplerde dilatasyon, sklerotik glomerüller görülür. Bazı araştırmacılar GFR'deki azalmanın tubülüs ve interstisyel değişikliklere dayandığını bunun glomerül harabiyetinden daha önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Elektron mikroskopunda; elektron dens birikintiler sıklıkla subendotelyal bölgededir. İmmünflöresan mikroskopda; mesangiumda lobülün periferinin dış kısmında irregüler ve granüler dağılımlı bariz C3 birikintileri vardır. İmmunglobulinlerden IgM(%30), IgG (% 50), IgA (% 30) oranında birikir.

Tip II MPGN; Glomerüllerde mesangial hücre ve matriksde artma glomerüllerde lobülasyon ve kapiller duvarlarında kalınlaşma, çift kontur görüntüsü vardır. Biyopsilerin 1/3'ünde kapiller duvarında taşlı yüzük şeklinde birikintiler izlenebilir. Kresentler erken dönemde sellüler ileri dönemde ise fibroselülerdir. İnterstisyel değişiklikler (lökosit infiltrasyonu) bulunur fibrozis hastalığın ileri dönemlerinde görülür.

Işık mikroskopisinde; kresent görülmesi, interstisyel hücre infiltrasyonu ve bowman kapsülüne olan yapışıklıklar prognozun kötü olduğunun göstergeleridir. Elektron mikroskopunda; GBM'da geniş, homojen elektrondens birikintiler vardır, periferel bazal membran kalındır.

İmmunflöresan mikroskopunda; kapiller duvarında, Bowman kapsülünde, tübülüsde ve arteriollerde granüler C3 birikintiler vardır, immunglobulin G ve IgA genellikle yoktur, % 50 olguda IgM tespit edilebilir.

Tip III MPGN; Tip I MPGN'deki özelliklere ek olarak kapiller duvarda epimembranöz depolanmalar bulunur. Kapiller duvarda ve mesangiumda granüler yapıda C3 ve IgM birikimi vardır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda inflamatuvar böbrek hastalıklarının immunolojisinde hücrel ve humoral immüitenin rolü olduğu anlaşılmıştır. Şüphesiz ki, immün sistemin tüm komponentlerinin glomerüler ve interstisyel olaylarda rolü vardır.

PATOGENEZ

Bir immün kompleks hastalığı olan GN'de dolaşan immünkompleksler, kompleman sistemini aktive ederek böbrekte immün mekanizmayı başlatmaktadır. GN'lerde renal zedelenmeyi başlatan ve devam ettiren; monositler, T, B lenfositler, trombositler inflamasyonda önemli rol oynarlar (2). Aktive olan bu hücrelerden

özellikle T lenfositlerden sitokin, lenfokin ve growth faktörler salgılanır. Dolaşımdaki mononükleer hücreler glomerüler mikrosirkülasyon yatağı içinde ve intersisyum da dolaşırken aktive olmaktadır. Bu esnada PDGF (platelet driven growth factor), TGF β (Transforming Growth factor β) ve diğer sitokinlerin salınmasına neden olurlar. Bu olaylar esnasında monositler, makrofajlar ve T hücreleri birbirleri ile ve intrinsek glomerüler, interstisyel hücreler ile etkileşirler ve etkileşim sonucu açığa çıkan sitokinler ve büyüme faktörleri hücre proliferasyonuna matriksin genişleme ve sonuçta glomerüloskleroza, interstisyel fibroze, tübüler atrofinin oluşmasına neden olurlar. İnsanlarda proliferatif GN, Crescentik GN, Minimal change ve Fokal sklerozan GN'de glomerül içinde ve intersisyumda T hücrelerinin varlığı tespit edilmiştir. MPGN'li vakalarda tekrak biopsi alındığında gösterilmiştir ki, glomerülde T hücre infiltrasyonu devam eden vakalarda hastalık tedaviye dirençli olup kronikleşmektedir. Bütün ilerleyici GN vakalarında intersisyumda hücre infiltrasyonu hakimdir ve infiltrasyonun derecesi ile kötü sonuç arasında bir ilişki vardır. T hücrelerinin intersisyumda veya glomerülde lokalizasyonunda adezyon moleküllerinin rolü vardır. T hücrelerinin antijeni tanınmasından sonra oluşan immün olaylar sonucu bir seri sitokinler salgılanır, bu bölgeye mononükleer hücre akımı olur, bilhassa makrofajlar hücum eder, B hücreleri tarafından spesifik antikor yapımı olur. Antikor komplemanı bağlayarak hedef hücre zedelenmesine yol açar.

İnsanlardaki kresentik GN'de glomerülerde CD4 ve CD8 pozitif T hücreleri gözlenmektedir. Kresent immünopatolojik olarak gecikmiş tipte hipersantivite ile karakterize bulgular göstermektedir. Bu bulgular T hücresi ve makrofaj birikimi epitelyal hücre proliferasyonu çok nükleuslu dev hücre yapımı ve fibrin birikimi şeklindedir. Hastaların çoğunda da hümorale immün mediatörler yoktur. Glomerülde makrofaj birikimi, intrinsek glomerüler hücrelerin proliferasyonu ile beraber, fibrin depolanması ve bazen multinükleer dev hücrelerin mevcudiyeti en belirgin olaydır. Bu patolojik bulgular immünolojik mekanizmada gecikmiş tipte hipersantivitenin rolü olduğunu ve lokal olarak CD4 ve CD8'in önemli rol oynadığını ve kresent yapımında etkili olduğunu düşündürmektedir. T helper hücreler antijenle-

re karşı oluşan hücresel ve hümorale immün cevapta çok önemli rol oynamaktadırlar. T hücreleri eksik olan farelerde immün cevap oluşamadığı için GN gelişemez. Deneysel olarak yapılan kresentik GN'lerde hem anti-CD5 ve anti-CD4 ile tedaviyi takiben gecikmiş tipteki hipersensitivite bloke edilmekte ve glomerüllerde makrofajların birikimi, kresent oluşumu önlenmektedir. Bu deneyler ile anlaşılmıştır ki olayda T helper hücreleri oldukça önemli rol oynamaktadırlar. Farelerde yapılan deneylerde de CD8+ T hücrelerinin ve NK hücrelerinin glomerüler zedelenmedeki rolü anlaşılmıştır. Bütün bu uğraşlara rağmen fonksiyonel T helper hücre azaltılmasının anti-GBM hastalığında kresent oluşumun tamamen genelleyemediği de anlaşılmıştır.

Kresentik İgA nefropatisi olan hastalarda aktif T hücrelerinin bulunması halinde renal bozukluk daha belirgin olmaktadır. Benzer şekilde CD3+ T hücrelerinin sayısındaki artmasında hastalığın ilerlemesi ile ilişkisi olduğu anlaşılmaktadır. Yine bu hasta grubunda intersisyumdaki reseptör taşıyan T hücrelerinin mevcudiyetinin hastalığın ilerleyici olduğunu gösteren bir belge olarak kabul edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarla kesin olarak anlaşılmıştır ki İgA nefropatili hastalarda sadece T hücrelerinin bulunması değil onların sub gruplarında (CD4+helper hücre ve reseptör taşıyan T hücreleri) hastalığın gidişatını etkilemektedir.

Vaskülitik renal hastalıklarda da CD4+T hücre ve makrofaj infiltrasyonu hastalığın oluşumunda genellikle hücresel immünitinin rolü olduğu düşünülmektedir. Nötrofil antijenlerine karşı (proteinase 3 ve myeloperaksohidase) immün cevabın olması ve bunlara karşı oluşan antikorların dolaşımında bulunması (ANCA) hastalığın patogeneğinde bu antikorların rolü olduğu düşündürmektedir. Proteinase karşı otoproaktif T hücrelerinin bulunması otoimmün hastalıklarda T hücrelerinin rolünü düşündürmektedir.

T Hücrelerinin Lokalizasyonu

T hücrelerinin interstisyum ve glomerülde lokalizasyonunda rolü olan adezyon molikülleri (ICAM) bir çok hücrelerin (bilhassa endotel) yüzeyinde bulunur ve sitokinler yardımı ile regüle edilirler. Farelerde oluşturulan antiglomerüler bazal membran hastalığında ilk 24 saat içinde lökosit infiltrasyonunun başlaması ile birlikte ICAM-1'in olaylarda rol oynadığı gösterilmiştir. ICAM-1 taşıyan glomerüllerde fazla sayıda CD4+ve CD8+T hücrelerinin bulunduğu gösterilmektedir. Benzer şekilde vasküler hücre adezyon moleküllerinde (VCAM-1) hem glomerül hemde interstisyumdaki T hücrelerinin çevresinde bol miktarda bulunduğu anlaşılmıştır.

Kuvvetli T hücre inhibitörü olan Cyclosporin A sıçan modeli olan SLE de çok erken dönemde kullanılacak olursa glomerülonefritin, proteinürinin ve glomerulosklerozun gelişmesini önlemektedir. İnsanlardaki GN vakalarında benzer raporlar mevcuttur. IgA nefropatisi, gelişmesi mümkün olan farelere neonatal timektomi yapılacak olursa mesangial IgA depolanmasına engel olunabilmektedir. Bilindiği gibi timektomi ile timustan gelen T hücrelerinin fonksiyonları azalmaktadır. Serum IgA seviyesinde değişiklik olmadığı halde mesangial IgA depolanmasının azalması T hücrelerinin IgA depolanmasında major rol oynadıklarını düşündürmektedir.

Bu düşünceden gidilerek deneysel IgA nefropatisinde anti-T hücre antikoru kullanılmıştır. Farelerde anti-CD4 antikorusunu mesangial IgA depolanmasını belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir(3).

T Hücrelerinin Doku Zedelenmesindeki Rolü

T hücrelerinin antijeni tanınmasından sonra oluşan immün olaylar sonucu bir seri sitokinler salınır. Bu bölgeye bir çok mononükleer hücre akımı olur, bilhassa makrofajlar hücum eder, B hücreleri tarafından spesifik antikor yapımı olur ve sitolitik T (CD8+) hücreler artarak direkt spesifik hücresel toksisitenin oluşmasına

neden olur. B hücrelerinin aktivasyonu sonucu oluşan antikorlarda komplemanı bağlayarak hedef hücrenin zedelenmesine veya direkt antıkora bağımlı hücresel sitotoksositeye neden olur. İrreversibl renal yetmezlik oluşumunda rolü olan interstiyel ve glomerüler fibrosis oluşumundanda T hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan growth faktör B nin fibroblastların ekstrasellüler matriks yapımında rolü olduğu anlaşılmıştır. Yine T hücreleri tarafından alınan interlökin-4'ünde direkt olarak fibroblast yapımını stimüle ettiği gösterilmiştir. Sitokinlerinde fibroblastları etkilediği bilinmektedir.

Glomerulonefritlerde kötü prognozu gösteren belli başlı bulgular şunlardır:

1. Ağır proteinüri
2. Hipertansiyon
3. Tanı konduğu anda renal fonksiyon kaybı

Biopsi bulgusu olarak:

1. Şiddetli mesangial hücre proliferasyonu
2. Kresent formasyonunun bulunması
3. İnterstisyel infiltrasyon mevcudiyeti
4. İnterstisyel fibrosis bulunması

Mesangial hücre proliferasyonu ve mesangial matriksteki genişlemeler genellikle kronik ilerleyici GN'lerde görülür. Bu olaydan çeşitli mediatörler ve sitokinler sorumludur.

Stokinlerin sorumlu olduğu biyolojik işlemler:

1. Hipertrofi, proliferasyon
2. Matriks sentezinin düzenlenmesi ve yıkım

3. İmmün inflamatuvar cevap
4. Hücrelerin gelişmesi ve farklılaşması
5. Vasküler tonun düzenlenmesi

Glomerüldeki lezyonlar sonucu glomerül kapiller permabilite artar, proteinüri ortaya çıkar. GN'lerin hemen hemen hepsinde intersisyumda olaya iştirak eder, intersisyel infiltrasyon bazı GN'lerde daha bariz olabilir. Sonuçta tübüler ve vasküler fonksiyon bozukluğu ve olayların ilerlemesi ile intertisyel fibrosis ve tübüler atrofi gelişir.

Bu olaylarda rol oynayan büyüme faktörleri: PDGF, TGF β , IGF (Insulinlike growth factor), IL-1 (Interleukin-1), IL-6(İnterlukin-6), TNF α (Tümör nekrosis factör α).

Bazı sitokinlerin ise renal zedelenmenin erken safhasında rolleri fazladır: MCP-1 (Monocytochemotaktik peptide), M-CSF (Macrophage colony stimulating factor), İL-8 (Interleukin-8), γ -IFN (gama interferon)

KLİNİK SEYİR

Her üç tip MPGN de tüm yaş gruplarında görülebilir. Tip I kadınlarda biraz daha sık görülür. Tip II de kadın/erkek oranı eşittir.

Klinik belirtiler oldukça değişkendir. Hastaların %50'sinde başlangıçta iyi gelişmiş nefrotik sendrom tablosu vardır. Yaklaşık olarak %30'unda asamptomatik proteinüri bulunur. Genellikle tekrarlayan belirgin veya mikroskopik hematüride vardır. Geri kalan %20-30 vakada ise akut nefritik sendrom bulguları ön plandadır. akut nefritik sendrom tip II'de daha siktir. Tablo 3'de; MPGN'de klinik ve kompleman profili görülmektedir.

Tablo 3: MPGN'de Klinik Bulgular ve Kompleman Profilleri

Tip	Klinik tablo	Kompleman
MPGN I	Nefrotik sendrom veya anormal idrar sedimenti	C3 düşüktür; C1q,C4 seviyeleri sınırdadır.
MPGN II	Çocukluk çağında başlayan akut nefrit veya nükseden makroskopik hematüri	C3 düşüktür; C1q ve C4 seviyeleri normaldir. C3 nefritik faktör bulunur
MPGN III	Nefrotik sendrom	Hastaların %50'sinde C3 seviyeleri düşüktür.

MPGN yavaş ilerleyici bir seyir izler. GFR ne kadar düşük, hipertansiyon ve proteinüri ne kadar fazla ise prognoz o kadar kötüdür. Cameron tarafından bildirildiğine göre Tip I MPGN'de (persistan nefrotik sendromlu) 10 yıllık survival %40, nonnefrotik olanlarda; %85'dir (4). Bazen nefrotik sendromlu olanlarda bile klinik remisyonlar olmasına rağmen, seri biyopsilerde stabil veya ilerleyici bulgular gösterilmiştir. Tip II hastalığında prognoz Tip I'e nazaran daha kötüdür.

TEDAVİ

Primer MPGN'de tedavi kesin olarak belirlenmemiştir. Tedavi de:

İmmünsüpresif tedavi; Steroidler, Azothiopurin, Chlorambucil, CysA, FK500, ropamycin kullanılmaktadır. İmmünsüpresif tedavinin yanında; Angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri, Nonsteroit antinflamatuar ilaçlar (NSAİD), aspirin, dypridamol, balık yağı, 3-omega EPA'da kullanılmaktadır.

1. İmmünsüpresif tedavi: İmmünsüpresif tedavide amaç antikor oluşumuna engel olmaktır, neden bilinmediği için antjene yönelik tedavi yapılamamaktadır. İmmünsüpresif tedavi var olan immün bozuklukları temizlemiyor, yeni oluşumları önüyor. Bu yüzden erken teşhis ve tedaviye başlamak çok önemlidir.

1990'dan öncesine kadar oral CPM, azothiopurin, chlorambucil, steroid tedavileri verilirken, 1990'da İ. V CPM tedavisi gündeme geldi. Sitostatikler (Cyclophosphamide, Chlorambusil) önce vaskülitlere daha sonra glomerüloonefritlerden kullanılmaya başlandı (5,6).

Ponticelli ve Passerini MPGN'de steroidi oral 2 mg/kg/gün aşırı 4-6 ay verdiklerini bildirmişlerdir(7).

Kortikosteroidlerin İmmünsüpressif Etkisi

Kortikosteroidler; nötrofil ve monositlerin inflamasyon bölgesine göç etmesini, lenfosit proliferasyonunu, sitokin üretimi dahil bütün seviyelerde immun cevabı etkiler. Kortikosteroidler; interlökin 1, TNF- α ve γ interferon gibi sitokinlerin makrofajlar tarafından üretiminin kuvvetli inhibitörleridir, lenfopeni yaparlar. Kortikosteroidler; monosit, makrofaj, nötrofil, eozinofil ve mast hücreleri dahil nonlenfosit inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını ve göçünü azaltırlar, yine dolaşımdaki monositleri ve eozinofilleride azaltırlar, böylece allerjik reaksiyonlarda azalmış olur(8).

Kortikosteroidler; endotelyal hücre proliferasyonunu inhibe ederler. Yüksek doz kortikosteroidler; fibroblast proliferasyonunu ve genel protein sentezini, kolla-gen sentezini inhibe ederler.

Prednizon oral tedavide sıklıkla kullanılan kortikosteroiddir. Alındıktan sonra %80-90 emilir, emilim gıda alımı ile etkilenmez. Prednizon biyolojik olarak inaktifdir ve etki için prednizolona dönüşmelidir. 1-2 saat içinde dönüşüm olarak en yüksek düzeye çıkar. Kanda transcortin ve albumine bağlanarak taşınır. Bazı hastalıklarda kortikosteroid metabolizması değişebilir. Ciddi karaciğer hastalığı ve hipotroidizm ilacın metabolizmasını etkiler, halbuki hipertroidizm ve renal hastalıkta kortikosteroid atılımı hızlanmıştır.

İlaç etkileşimleri: Karaciğer mikrozomal enzimleri teşvik eden ilaçlar; fenobarbital, fenitoin, rifampin, karbamazepin ve efedrin atılımı artırırılar. Oral kontraseptifler atılımı bozarlar (prednisolon bağliyan protein-tarnscortini artırarak). Kortikosteroitlerin biolojik etkileri, hücrelerdeki reseptörlere bağlanıp pasif difüzyon ile görürler.

Kortikosteroitlerin Yan Etkileri:

Oftalmik: Posterior subkapsüllerin katarakt, intraoküler basınçda artma ve glakom, eksoftalmi.

Kardiovasküler: Hipertansiyon, eğilimli olanlarda konjestif kalp yetmezliğı,

Gastrointestinal: Peptik ülser, pankreatit.

Endokrin-metabolik: Merkezi şişmanlama, aydede yüz supra klaviküler yağ birikmesi, posterior servikal yağ birikmesi, mediastinal yağlanma, karaciğer yağlanması.

Akne, hirsutizm, virilizm, impotans, menstürasyon düzensizliğı, çocuklarda gelişme geriliğı,

Hiperglisemi, diabetik ketoasidoz, hiperosmolar nonketotik koma, hiperlipoproteinemi.

Azot, potasyum ve kalsiyum negatif dengesi, sodyum retansiyonu, hipopotsemi, metobolik alkaloz, sekonder sürrenal yetmezlik.

İskelet ve Kas Sistemi: Myopati, osteoporoz, vertebral kompresyon kırıkları, sponton kırıklar. Femur, humerus başı ve diğerkemiklerde avasküler nekroz.

Nöropsikiatrik: Konvülsiyonlar, selim intrakranyal hipertansiyon, ruhsal ve kişilik değışiklikleri, psikoz

Dermatolojik: Fasiyal eritem, deride incelme çabuk zedelenme, peteşi, ekimoz, stria, yara iyileşmesinde gecikme

İmmun sistem: İnfeksiyonlar, gecikmiş reaksiyonda süpresyon, nötrofili, monositopeni, lenfositopeni, azalmış inflamatuvar cevap, infeksiyonlara hassasiyette artma, trombositoz, eritrositoz.

Cyclophosphamide: Hücre siklüsünün bütün fazlarında etkili, sitotoksik ve immunosüpressif etkileri olan alkilleyici ajan oxazaphosphorinedir(9).

1990'lı yıllara kadar oral CPM (100 mg/günde) çeşitli malign hastalıklarda (Bronş CA...) vaskülitlerde, glomerulo nefritde kullanılmıştır.

Uzun süre oral CPM tedavisinin hastada yan etkilere yol açtığı ve bununda ilacın dozu ile ilişkili olduğu göz önüne alınarak, İ.V. CPM pulse tedavi gündeme gelmiştir.

İntermittant pulse cyclophosphamide (CPM) ile immunsüpressif tedavi: İlk defa A.R. Eser ve arkadaşları tarafından İ.V. CPM 1gm. ayda bir 6 ay süre ile, daha sonra 3 ayda 1 gm 9 kür vaskülitik GN'lerde kullanılmıştır. Sistemik lupus Eritematosus, vaskülitler (poliarteritis nodosa, Wegener Granülomatosus), myositis, Rheumatoit Artritdede kullanılmaktadır. Daha sonra İ.V. CPM pulse tedavi MPGN'de kullanılmaya başlanmıştır. Kimberly ve arkadaşları nüks eden MPGN'li bir allograftda remisyon sağladıklarını bildirmişlerdir(10). MPGN, nedeni ile son dönem böbrek yetmezliğine giren hastaya transplantasyon yapılmış daha sonra MPGN nüks etmiştir. Hastaya İ.V. CPM pulse tedavi 6 kür uygulandıktan sonra remisyon meydana gelmiştir. İntermittant pulse tedavi, oral düşük doz CPM tedavisine göre daha az kümülatif etkiye ve daha az ciddi yan etkiye sahiptir. CPM'in hem sitotoksik hemde immunsupressif etkisi vardır. Kemik iliğini inhibe eder. Tedaviden önce hastanın genel durumu, renal fonksiyonu ve hematolojik bulguları göz önüne alınmalıdır. CPM gerek T gerekse B lenfopeni yapar (sitotoksik etkiden dolayı). CPM immunolojik ve inflamatuvar olayı kortikosteroidlerle sinerjik etki yaparak süpresyon yapar.

Yan etkileri: Uzun süre oral CPM alanlarda; cilt, hematolojik, mesane maligniteleri %25-30 oranda gelişebilir. Risk kümülatif doza dayanır. Hemorajik sistit, gonodal süpresyon, kemik iliği süpresyonu (özellikle nötropeni) diğer major toksik etkileridir. Karaciğer toksititesi nadirdir. Geçici lökopeni ve granülositopeni sıktır. Major infeksiyonlar yaygın değildir. Over yetmezliği kadınların yarısında görülür, 30 yaş üstünde bu oran artar. Çok nadirende interstisyel pnömoni, fazla hidrasyondan dolayı su intoksikasyonu, hipogamma globulinemi, kalp yetmezliği ve geçici myokardial iskemi görülür, antiodu mesnadır. Özellikle erkeklerde 3gm'dan fazlası sterilite riskini artırır.

2) Destekleyici Tedavi: Sadece primer glomerüler hastalığın farmokolojik tedavisi değil fakat aynı zamanda proteinüriyü azaltmak ve onun yapacağı zararları önlemek için yapılan destekleyici tedavide önemlidir.

Özellikle ödemi ve hipertansiyonu olan hastalarda tuz kısıtlaması (2gm/gün) yapılmalıdır. Tuz kısıtlaması steroid alan hastalarda, steroidin tuz tutuculuğunda azaltacaktır.

Ödemi olan hastalarda; başlangıçta thiazid, amiloride, triamteren gibi diüretikler kreatinin klerensi düşük olmayan vakalara verilebilir. Loop diüretiklerinden furosemide 25 mg-200 mg/günde İ.V. veya oral verilmelidir, bilhassa anazarka, volüm yüklenmesi, akciğer konjesyonu olanlarda loop diüretikleri iyi cevap verirler. Loop diüretiklerine dirençli hastalara metalazone (2.5-10 mg/gün) verilebilir. Diüretiklerle tedavi sırasında hipopotasemi, metabolik alkaloz veya ciddi İ.V. sıvı kaybı açısından hastalar takip edilmelidirler. Hipoalbuminemide destekleyici tedavi olarak İ.V. albumin kullanımı pahalı bir işlemdir, onun yerine esansiyel aminoasitleri bol miktarda içeren yumurta beyazı veya EAS verilmelidir, albumin infüzyonu; hipotansiyonlu, semptomatik seviyede plazma volüm noksanlığı olan hastalarda tercih edilmelidir.

Hiperlipidemili hastalarda lipit düşürücü diet yapmak kafi değildir. Hdyroxy-methylglutarylcoenzyme A (HGM CoA) redüktaz inhibitörleri kullanılmalıdır. Lo-

vastatin, provastatin, simvastatin seçilmiş ilaçlardır. Bu ilaçlar kolesterol biosentezini inhibe ederler. Serum kolesterolünü (%36), LDL kolesterolü (%43), apolipoprotein B'yi (%30) azaltırlar. Hiperlipideminin glomerül sklerozu artırıcı etkisi vardır(11).

HGM, CoA inhibitörleri ile tedavi genellikle iyi tolere edilir. Tedavinin ilk aylarında serum transaminazlarda hafifce geçici bir artma yapılabilir.

Hipertansiyonu olanlarda; kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, β -blokerler kullanılabilir.

3) Diğer İlaçlar: Proteinüriyi azaltmak için ACE inhibitörleri kullanılabilir. ACE inhibitörleri kan basıncını düşürme, postglomerüler vazodilatasyon yanında, glomerüler permeabilitede makromoleküller üzerine etki etmektedirler (12). ACE inhibitörleri glomerüler hipertrofiyi önler. Bunu afferent ve efferent arteryole AII'nin etkisini azaltıp kapiller basıncı normalleştirerek yapar.

ACE inhibitörlerinin antiproteinürik etkisi doza, tedavinin süresine ve sodyum alımına dayanır. Heeg ve arkadaşları 5mg Lisinopril ile proteinüriyi %27, 10mg ile ise %3 oranda azaldığı tespit etmişlerdir (13).

Kresent oluşumunda fibrinin etkisi olması sebebi ile antiagregonlarda tedavi de kullanılmıştır.

Dypridamol, bir anti agregan olan aspirin ile birlikte tedavide kullanılmaktadır. Sadece dypridamol ve aspirin vererek 1 yıllık tedavi ile tip I MPGN'de böbrek fonksiyonu önemli derecede korunduğu bildirilmiştir (14). Kincaid Smith ve arkadaşlarının; Yine aynı amaçla immünsüpresif ilaçların yanında antiagregonlarla birlikte oral antihoagulan (Coumadine) verilmiştir. Cyclophosphamide + Coumadine + dypridamol ile yaptıkları (15) kombine tedaviden iyi sonuç aldıklarını bildirmelerine rağmen, Cattran ve arkadaşlarının aynı ilaçları kullanarak yaptıkları bir çalışmada, yetişkin çağı tip I MPGN vakalarında hastalığın tabii seyri- nin önemli derecede değişmediği bildirilmiştir (16).

Son yıllarda glomerülonefrit tedavisinde; omega-3-polyunsatüre yağ asitleri (eicosapentaenoic asit ve docosa hexaenoik asit) içeren balık yağı kullanılmaya başlanmıştır. Doradio ve arkadaşları; persistan proteinürisi olan IgA nefropatili hastalara günde 12 gm, 2 yıl balık yağı vererek kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, balık yağı ile takviyeli diet verilen IgA nefropatik hastalarda immunolojik hasar önlenmekte, proteinüri azalmakta ve hastaların yaşam sürecinin uzadığını bildirmişlerdir(17).

Balık yağındaki yağ asitleri sitokin üretimini etkiler ve bu sebeple renal hemodinomi ve inflamasyonu değiştirmiş olur. Donadio ve arkadaşları; bir çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize çalışmada; persistan proteinüriye sahip IgA nefropatili hastaların bir grubuna günde 12 gm balık yağı, diğer gruba ise aynı dozda zeytin yağı vermişlerdir.

Hastaneye başvurdıklarında %68'inin serum kreatinin yüksek olan hastalardan; 55 hasta balıkyacağı, 51 hastada plaseba almış, balık yağı alan grupta 3 hasta (%6) ve plaseba grubunda 14 hastanın (%33), tedavi sırasında serum kreatinin konsantrasyonunda %50 ve daha fazla artma olmuştur. Proteinüri hafifce azalmış ve hipertansiyonda her iki grupta kontrol altında tutulmuştur. 4 yıl sonra plseba grubunda %40 hasta son dönem böbrek yetmezliğine girerken, balık yağı grubunda %10'u son dönem böbrek yetmezliğine girmişlerdir.

Yine başka bir çalışmada Gentile ve arkadaşları balık yağı ile takviyeli bir dietin hiperlipidemi ve nefrotik hastalarda proteinüri üzerine faydalı etkileri olduğunu bildirmişlerdir(18).

Donadio ve arkadaşları balık yağının (maxE EPA) sadece IgA nefropatide değil, ayrıca Cyclosporin A ile meydana gelen nefropatide ve kupus nefritinde de etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir(19).

Cyclosporin ile tedavi edilen renal transplant alıcılarında, balık yağının Cyclosporinin nefrotoksik etkisini azaltmak için yapılan başka bir çalışmada gün-

de 6 gm balık yağı renal transplant hastalarına verilmiştir. Balık yağının böbrek hemodinamisi ve kan basıncı üzerine faydalı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Balık yağı verilen grupta rejeksiyon kontrol grubuna nazaran daha az olmuştur fakat 1 yıllık survivalda bir fark görülmemiştir(20).

Petterson ve arkadaşları ise proteinürili ve orta derecede GFR azalması olan IgA nefropatili hastalarda balık yağının proteinürinin azalmasında ve renal yetmezliğin ilerlemesinde etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir(21).



MATERYEL VE METOD

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında renal biopsi ile tanısı konulan 30 MPGN'li 11'i kadın, 19 erkek, ortalama 34 ± 13 yaş (12-66) olan hasta takibe alındı. Işık ve İmmunflöresan mikroskopik tetkikler patoloji ve nefroloji uzmanları tarafından birlikte değerlendirildi. Biopsilerdeki ortalama glomerül sayısı 13 ± 9 (2-39) idi. İdrar sedimenti her kontrolde tarafımızca değerlendirildi. Kreatinin klerens, esbach, C3, immunoglobulin düzeyleri tesbit edildi, sekonder glomerülo nefrit sebeplerini araştırmak için; ANA, antiDNA, ANCA, HbsAg, antiHbs, AntiHCV, HCV RNA bakıldı. Hastaların her ay Esbach, kreatinin klerens, hemogram, idrar sediment takipleri yapıldı. 3 ayda birde, kan proteinleri, kolesterol, trigliserit incelemeleri yapıldı.

Tedavi olarak; kreatinin klerens 50 ml/dak. üstünde ise 0.75 gm/m²'ye, 50ml/dak. altında ise 0.50gm/m²'ye CPM 6 ay süre ile ayda 1 kez olmak üzere % 5 Dextroz 1000 ml içine konularak 4 saatde verildi. İnfüz yondan önce ve sonra 1 amp. metklopamid İ.V. setten yapıldı, bulantı devam edecek olursa metklopamid tablete evde devam edildi. Aynı anda hastaya oral prednizon 1 mg/kg başlandı, 6 hafta süre ile bu doz da devam edildi, daha sonra 10 günde 10 mg azaltıldı. 3 ay sonra 20 mg inilerek 6 ay sonuna kadar 20 mg ile devam edildi. Eğer steroide bağlı yan etkiler çıkarsa, idame dozu daha erken dönemde 8 mg ile devam edilecek şekilde azaltıldı. 6ay sonra hastalar tekrar değerlendirilip gerekirse idrar sedimenti aktif, protei nürisi devama eden hastalara 3 ayda 1 CPM verilecek şekilde 9 küre tamamlandı.

Ayrıca hastalara destekleyici tedavi olarak; dypridamol tb. 75mg 3x1, lisinopril tb. 5mg 1x1 (gerek antihipertansif gerekse antiproteinürik etki amacı ile), aspirin 0.5gm 1x1, simvastatin tb 10mg 1x1 (hiperlipidemik ise) yine gerekiyorsa antihipertansif olarak kalsiyum kanal blokerleri, ödemleri olanlara furosemid 40mg, steroidin ve aspirinin mideye yan etkisini azaltmak amacı ile famotidin 40 mg 1x1 verildi. Bu arada hastalar tuzsuz, 60gm/gün proteinli diet aldılar.

İdrar sedimentleri; silendirler (granüle, hyalen, eritrosit, waxy), oval fat body, yağ silendiri, eritrosit, lökosit açısından bizim tarafımızdan her kontrole gelişlerinde incelendi. Laboratuvar testleri: Bütün testler standart işlemler kullanılarak merkezi laboratuvarında, immunolojik testler immunoloji laboratuvarında yapıldı.



BULGULAR

En az 9 ay süre ile izlenen 30 olgunun 18'i hastalıklarının başlangıcından itibaren ilk 6 ay içinde, 6 ay - 1 yıl, 8'i ise 1 yıldan sonra bize başvurmuştur. Hastalık başlangıcından itibaren hekime başvurma süresi ortalama 14 ay (1 ay-72 ay) olarak saptandı.

Tablo 4 ve 5'de görüldüğü gibi hastaların 12'sinin başvurma nedeni ödemdi, 6 olguda böbrek yetmezliği, 29 vakada hematüri (%96), 25 vakada silendirüri (%73), 10 hipoproteinemi (%33) tespit edilmiştir.

Tablo 4: Steroit ve İ.V. Cyloclophosphamide alan hastaların ilk müracaatlarındaki klinik bulguları

Klinik bulgu	Hasta sayısı	%
Erkek/Kadın	19/11	63/27
Yaş ortalaması	34±13 (13-66)	
Klinik belirti ve laboratuvar bulguları:		
Ödem	12	40
Hematüri	29	96
Silendirüri	22	73
Böbrek yetmezliği kreatinin > 1.4mg/100ml	6	20
Hipertansiyon (>135mm/85Hg)	10	33
Hipoproteinemi (<5gm/100ml)	10	33
Hastalık süresi (ortalama)	14 ay (1 ay-72ay)	
İzleme süresi (ortalama)	15 ay (9 ay-28ay)	

Böbrek biyopsi sonuçları

Tüm hastalara böbrek biyopsisi yapıldı. Yapılan böbrek biyopsileri ışık mikroskopu ve 19 hastada immunflöresan mikroskopu ile incelendi. MPGN tanısı uzman patolog tarafından kondu. Tüm vakalara amiloid için boyama yapılarak, amiloid ekarte edildi.

Biyopsilerdeki patolojik bulgular tablo 5'de görülmektedir. 4 hastada yarım ay oluşumu, 11 hastada sklerotik glomerül görülmüştür. Hastaların çoğunda intertisyel hücre infiltrasyonu, hepsinde bazal membranda değişik derecelerde kalınlaşma görülmüştür.

Tablo 5. Steroit ve İ.V. Cyclophosphamide alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları:

No	İsim	Yaş	Cinsi	Esbach gm/gün	Hematüri	Silendirüri	HT mmHg	Süre	Takip Süresi	K.klerens ml/dak	Total protein mg/dl	Kolesterol gm/dl	Trigliserit mg/dl
1	İK	29	E	4	+	+	120/80	3 ay	24 ay	130	6.8	212	150
2	EK	18	K	6	+	-	110/70	5 ay	28 ay	120	4.3	225	161
3	SA	39	E	3.5	+	-	120/80	3 yıl	18 ay	110	4.9	320	400
4	MK	26	E	2.5	-	+	130/100	24 ay	9 ay	25	4.9	380	559
5	FA	25	K	0.8	+	-	120/80	3 ay	24 ay	80	5.7	195	68
6	ŞA	30	E	0.8	+	+	130/90	2 ay	18 ay	55	7.2	379	429
7	ŞM	48	E	1	+	+	130/90	3 ay	24 ay	23	6.2	233	127
8	ÇG	25	E	6	+	-	130/80	6 ay	18 ay	100	5	320	450
9	EK	33	K	2	+	-	120/80	12 ay	12 ay	80	6.8	226	176
10	HM	30	E	2.2	+	+	140/90	12 ay	9 ay	30	7.2	267	151
11	ET	23	E	4	+	+	140/80	5 yıl	24 ay	54	2.2	365	690
12	NV	40	E	2	+	+	120/80	1 yıl	24 ay	92	5.1	382	411
13	FK	36	E	3	+	-	130/80	6 yıl	9 ay	80	6.7	237	180
14	NK	61	K	5.2	+	+	150/100	2 ay	18 ay	96	5.9	280	168
15	EA	32	E	4.1	+	+	120/80	1 ay	9 ay	23	7	257	270
16	ÖA	40	E	1.3	+	+	150/110	3 ay	18 ay	80	6	480	400
17	TS	20	E	4.5	+	+	150/95	12 ay	12 ay	100	5.7	270	206
18	KG	32	E	3.5	+	+	120/80	3 ay	12 ay	154	6	308	200
19	UA	23	K	2.6	+	-	120/80	2 ay	12 ay	113	5.4	402	80
20	AK	34	K	6	+	+	130/90	12 ay	12 ay	52	6	184	194
21	ND	45	K	3	+	+	160/90	45 gün	12 ay	77	5.1	557	480
22	EU	41	E	3.1	+	+	105/75	2 ay	24 ay	101	4.9	317	654
23	MG	48	E	1.4	+	-	130/80	24 ay	9 ay	75	7.2	231	271
24	SÖ	60	K	4	+	+	100/70	6 ay	9 ay	87	4.2	575	557
25	ZD	52	K	1.5	+	+	200/110	2 ay	9 ay	40	7.7	350	280
26	DK	17	K	15	+	+	180/120	36 ay	24 ay	75	4.2	365	317
27	KE	16	K	1.2	+	+	80/60	3 ay	18 ay	70	5.8	426	215
28	SH	39	E	2.5	+	+	120/80	24 ay	18 ay	50	7.5	288	167
29	AD	13	E	6	+	+	150/90	2 ay	18 ay	80	4.1	299	243
30	FT	36	E	2.1	+	+	140/95	4 yıl	9 ay	30	6.9	250	267

Tablo 6. Böbrek biyopsi bulguları

Hasta adı	Işık mikroskobu					İmmünflöresan			
	Glomerül	Yarım ay	skleroz	İntestiyel Hücre infiltr.	GBM kalınlığı	İgA	İgG	İgm	C3
1 İK	10	-	-	-	+	(-)	(-)	(+)	(+++)
2 EK	12	-	2	+	+	(-)	(-)	(-)	(-)
3 SA	12	-	2	+	+	(++++)	(+++)	(+++)	(++++)
4 MK	27	-	22	+	+	(-)	(-)	(+)	(-)
5 FA	6	-	-	+	+	(-)	(-)	(+++)	(+)
6 ŞA	14	+	-	+	+	Başka merkezde yapıldı			
7 ŞM	23	-	-	+	+	(+)	(++)	(++)	(+++)
8 ÇG	13	-	-	+	+	Başka merkezde yapıldı			
9 EK	10	-	2	+	+	(-)	(-)	(-)	(-)
10 HM	14	+	10	+	+	(-)	(±)	(+)	(+)
11 ET	20	-	90	+	+	Bulunamadı			
12 NV	6	-	-	+	+	(-)	(+++)	(±)	(+++)
13 FK	15	-	2	+	+	(+)	(++)	(++)	(+++)
14 NK	18	-	-	+	+	(±)	(±)	(-)	(+++)
15 EA	10	-	9	+	+	(-)	(-)	(±)	(-)
16 OA	12	-	-	+	+	(-)	(-)	(-)	(-)
17 TS	14	-	3	+	+	Bulunamadı			
18 KG	7	-	3	+	+	(+)	(++)	(++)	(+)
19 UA	10	-	-	+	+	(-)	(-)	(-)	(-)
20 AK	12	-	-	-	+	Başka merkezde yapıldı			
21 ND	39	-	-	-	+	Bulunamadı			
22 EU	17	-	-	+	+	Bulunamadı			
23 MG	23	-	-	+	+	Bulunamadı			
24 SÖ	9	-	-	+	+	Bulunamadı			
25 ZD	8	+	1	+	+	(±)	(±)	(-)	(+)
26 DK	3	-	-	+	+	Başka merkezde yapıldı			
27 KE	30	-	-	-	+	(++)	(-)	(-)	(-)
28 SH	2	-	-	+	+	(-)	(-)	(-)	(-)
29 AD	10	-	-	-	+	(-)	(+++)	(+++)	(+++)
30 FT	-	+	+	+	+	Bulunamadı			

Tablo 7. Tedavi sırasında hastaların proteinüri değerindeki değişimler

Hasta adı	Proteinüri gr/gün						
	0	3	6	9	12	18	24
1 İK	4	0	0	0	0	0	0
2 EK	6	2	1	1.8	3	1.2	0
3 SA	3.5	3	1.4	2.4	1.4	3.5	0
4 MK	2.5	21	12	8	SDBY		
5 FA	0.8	1.7	0.8	0.4	0.2	0.4	0.4
6 ŞA	0.8	0.6	0.8	3.5	2.5	1.9	-
7 ŞM	1	0	0	0	0	0	0
8 ÇG	6	3.5	0	0	0.2	0.7	-
9 EK	2	0	0.2	0	0	-	-
10 HM	2.2	2.2	2.5	1.4	-	-	-
11 ET	4	4	5	3	4	5	SDBY
12 NV	2	2	0.3	0.27	0.9	0.9	0.4
13 FK	5.2	0	0	0	0	0	-
14 NK	4.1	3	SDBY				
15 EA	1.3	0	0	0	0	0.8	-
16 ÖA	4.5	1.4	8.5	1.6	1	-	-
17 TS	4.5	1.4	8.5	1.6	1	-	-
18 KG	3.5	1.5	2.1	0.18	0	-	-
19 UA	2.6	1.3	1.5	-	1.2	-	-
20 AK	6	0	0	0	0	-	-
21 ND	3	2	0.5	0	0	-	-
22 EU	3.1	1.8	2.2	7.1	0	-	-
23 MG	1.42	1.5	2.3	1.2	-	-	-
24 SÖ	4	1.8	1.3	3.6	-	-	-
25 ZD	1.5	1.3	0.4	0.4	-	-	-
26 DK	1.5	1.3	1.9	1	1.3	3.5	2.5
27 KE	1.25	4.2	0.5	1	1.6	0	-
28 SH	2.5	0.15	0.6	0.2	1.17	1.1	-
29 AD	6	1.5	1.7	0.6	0.65	0.3	-
30 FT	2.1	2	1.1	0.8	-	-	-

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

Tablo 8. Tedavi sırasında hastaların kreatinin klerens değerleri

Hasta adı	Kreatinin klerens değerleri, ml/dak							
	ay							
	0	3	6	9	12	18	24	
1 İK	130	120	120	100	110	100	100	
2 EK	120	78	75	80	70	70	72	
3 SA	110	110	100	110	100	100	-	
4 MK	25	20	15	5	SDBY			
5 FA	80	85	100	100	90	90	90	
6 ŞA	55	55	55	50	45	40	-	
7 ŞM	23 (?)	70	68	70	75	80	75	
8 ÇG	108	105	45	67	70	140	-	
9 EK	80	77	70	75	101	-	-	
10 HM	30	38	30	45	-	-	-	
11 ET	54	42	30	20	20	15	SDBY	
12 NV	92	92	92	80	80	52	-	
13 FK	80	75	90	104	-	-	-	
14 NK	96	80	74	80	65	68	-	
15 EA	23	10	SDBY					
16 ÖA	80	121	111	89	100	70	-	
17 TS	100	118	60	70	142	-	-	
18 KG	154	75	80	80	85	-	-	
19 UA	113	100	100	-	100	-	-	
20 AK	52	100	110	65	68	-	-	
21 ND	77	100	110	100	100	-	-	
22 EU	101	85	90	80	67	-	-	
23 MG	75	75	135	130	-	-	-	
24 SÖ	87	95	96	95	-	-	-	
25 ZD	40	42	40	48	-	-	-	
26 DK	75	65	60	70	65	80	80	
27 KE	70	65	65	80	80	120	-	
28 SH	50	38	50	45	56	-	-	
29 AD	80	80	70	70	80	168	-	
30 FT	30	45	51	56	-	-	-	

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

Tablo 9. Hastaların geliş ve takipleri sırasında ortalama kreatinin klerens ve esbach değerleri

	Kreatinin klerens (ml/dak)	Esbach (gm/gün)	P
Geliş	75.7 ± 33.9 N = 30	4.2 ± 4.8	
3° ay	75.4 ± 29.1 N = 30	2.2 ± 3.7	p = 0.006
6° ay	73.4 ± 31.4 N = 30	1.7 ± 2.6	p = 0.0154
9° ay	74.8 ± 26.3 N = 29	1.4 ± 2	p = 0.0046
12° ay	77.3 ± 28.6 N = 23	0.9 ± 1.1	p = 0.0020
18° ay	85.9 ± 38 N = 15	1.2 ± 1.5	p = 0.0172
24° ay	73.9 ± 29.8 N = 7	1 ± 1.3	p = 0.0654

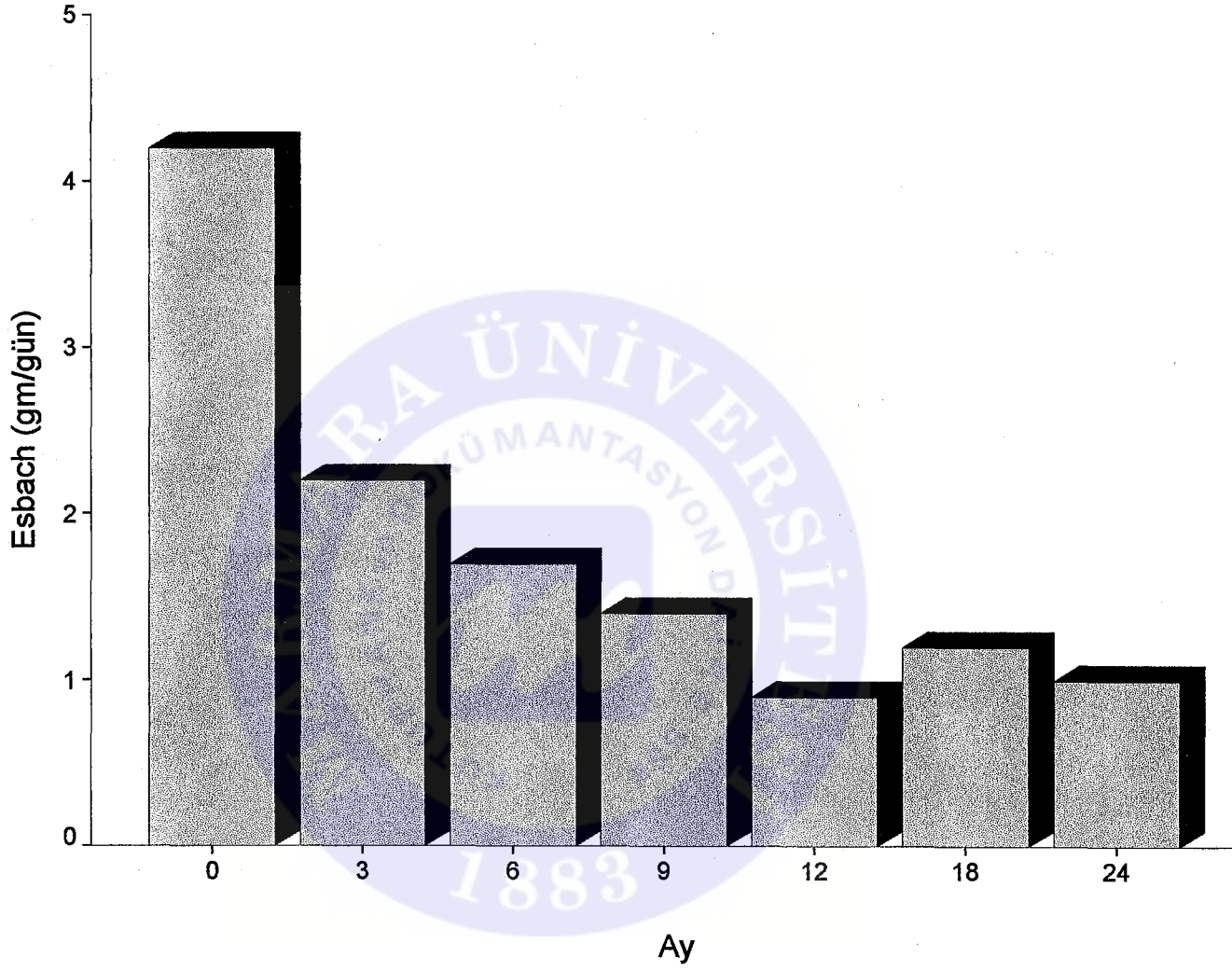
Geliş esbach ile 3'üncü ay arasında; %50'ye yakın düşüş olduğu görüldü (4.2±4.8 gm'dan 2.2±3.7 gm'a kadar) bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0.006) paired t test

Geliş esbach ile 3°, 6°, 9°, 12°, 18° aylar arasında anlamlı bir fark görülmüştür (Tablo 9).

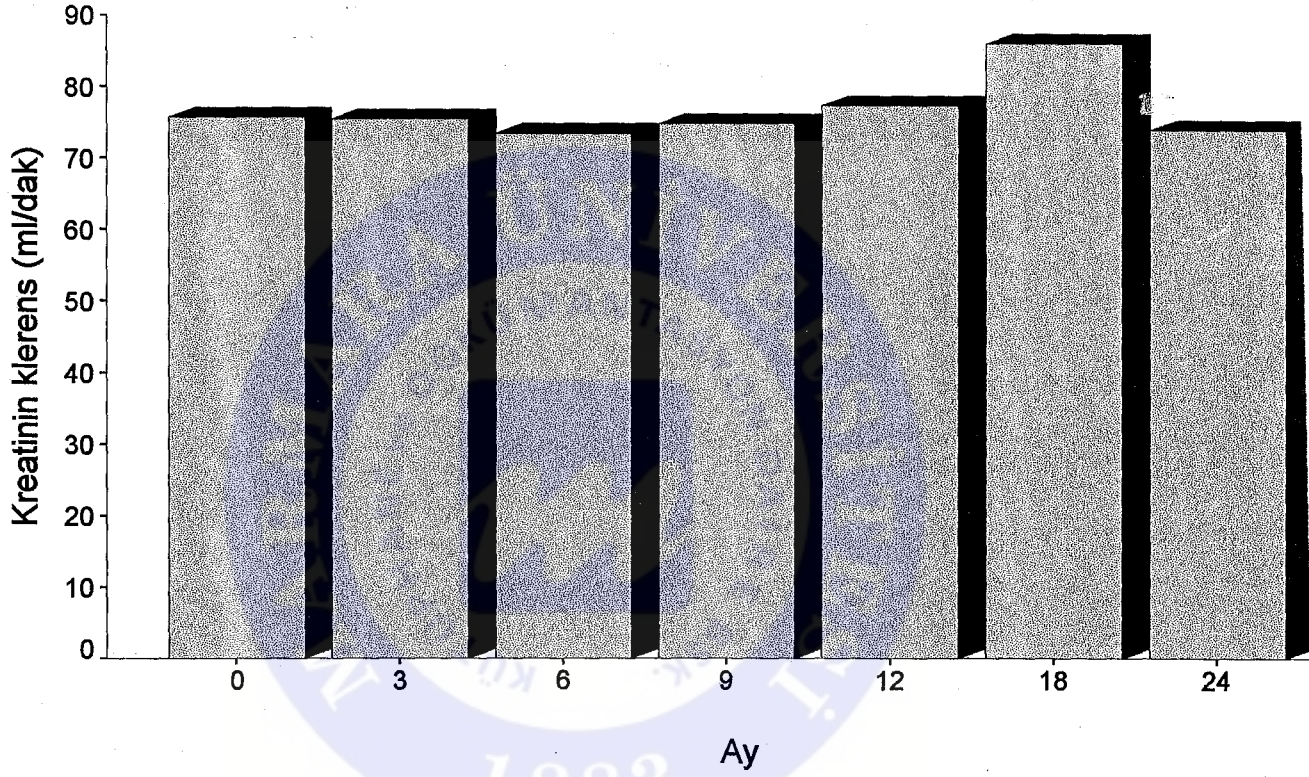
3°, 6°, 9°, 12°, 18°, 24° ay esbach ortalamaları sonuçları arasında önemli bir istatistik fark gösterilmemiştir. (ANOVA F=0.8912 P=0.4848)

Tedavi ile proteinüride ilk 3 ay içinde belirgin azalma gözlemlendi, daha sonraki aylarda daha az değerlerde oldu.

Geliş ve diğer aylardaki kreatinin klerens değerleri arasında istatistiksel bir fark görülmemiştir. Geliş ve diğer aylardaki kreatinin klerens ortalamaları istatistiksel olarak aynı idi. (ANOVA F=0.3154 P=0.9292)



İmmunosüpressif tedavi ile esbach değerlerinin aylara göre sonuçları



İmmunosüpressif tedavi ile kreatinin klerens aylara göre sonuçları

Tablo 10. Tedavi sırasında hastaların kan total protein değerleri

Hasta adı	Total protein değerleri, gm/dl			
	0	ay 9	18	
1	İK	6.8	7	6.9
2	EK	4.3	5.9	6
3	SA	4.9	6	6.5
4	MK	4.9	5.4	SDBY
5	FA	5.7	6.5	6.8
6	ŞA	7.2	7	7.2
7	ŞM	6.2	7	7
8	ÇG	5	6.7	6.8
9	EK	6.8	7	-
10	HM	7.2	7	-
11	ET	2.2	4	SDBY
12	NV	5.1	5.7	7.1
13	FK	6.7	7	-
14	NK	5.9	6	7
15	EA	7	SDBY	-
16	ÖA	6	7	7
17	TS	5.7	6	-
18	KG	6	6.5	7
19	UA	5.4	5.5	-
20	AK	6	6.5	-
21	ND	5.1	7.1	-
22	EU	4.9	6	-
23	MG	7.2	7	-
24	SÖ	4.2	6	-
25	ZD	7.7	5.4	-
26	DK	4.2	5	6.5
27	KE	5.8	6.7	6.5
28	SH	7.5	7.8	8.5
29	AD	4.1	6	-
30	FT	5.9	7.2	-

Geliş total protein (gm/dl) = 5.8 ± 1.3

9° ay total protein (gm/dl) = 6.3 ± 0.8

18° ay total protein (gm/dl) = 6.7 ± 0.9

Geliş ile 9° ay arasında istatistiksel anlamda artış vardır ($p=0.0372$) students unpaired test

Geliş ile 18° ay arasında istatistiksel anlamda artış vardır ($p=0.0116$) students unpaired test

9° ile 18° ay arasında istatistiksel fark yok ($p=0.1682$)

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

Tablo 11. Tedavi sırasında hastaların kan total kolesterol değerleri

Hasta adı	Kolesterol değerleri, mg/dl			
	0	ay 9	18	
1	İK	212	200	210
2	EK	225	200	181
3	SA	320	280	170
4	MK	380	586	SDBY
5	FA	195	170	169
6	ŞA	379	250	220
7	ŞM	233	200	180
8	ÇG	320	255	194
9	EK	226	204	-
10	HM	267	204	-
11	ET	365	280	SDBY
12	NV	382	391	299
13	FK	237	210	-
14	NK	280	261	200
15	EA	257	SDBY	-
16	ÖA	480	407	300
17	TS	270	200	-
18	KG	308	220	200
19	UA	402	250	-
20	AK	184	180	-
21	ND	557	272	-
22	EU	317	218	-
23	MG	231	200	-
24	SÖ	575	238	-
25	ZD	350	302	-
26	DK	365	222	200
27	KE	426	326	489
28	SH	288	325	150
29	AD	299	200	-
30	FT	250	170	-

Geliş kolesterolü (mg/dl) = 319±99

9° ay kolesterolü (mg/dl) = 259±87

18° ay kolesterolü (mg/dl) = 230±86

Geliş ile 9°ay arasında istatistiksel anlamda düşüş vardır (p=0.0117) students unpaired test

Geliş ile 18°ay arasında istatistiksel anlamda düşüş vardır (p=0.0046) students unpaired test

9° ile 18° ay arasında istatistiksel fark yoktur (p=0.3479)students unpaired test

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

Tablo 12. Tedavi sırasında hastaların kan trigliserit değerleri

Hasta adı	Trigliserit değerleri, mg/dl			
	0	9	18	
1	İK	150	150	140
2	EK	161	91	158
3	SA	400	300	140
4	MK	559	674	SDBY
5	FA	68	120	110
6	ŞA	429	200	150
7	ŞM	127	120	110
8	ÇG	450	200	165
9	EK	176	152	-
10	HM	151	138	-
11	ET	690	263	SDBY
12	NV	411	452	140
13	FK	180	160	-
14	NK	168	130	170
15	EA	270	SDBY	-
16	ÖA	400	577	150
17	TS	206	170	-
18	KG	200	160	120
19	UA	80	131	-
20	AK	194	150	-
21	ND	480	77	-
22	EU	654	224	-
23	MG	271	150	-
24	SÖ	557	186	-
25	ZD	280	150	-
26	DK	317	150	180
27	KE	215	280	176
28	SH	167	285	83
29	AD	243	150	-
30	FT	247	140	-

Geliş trigliseridi (mg/dl) = 297±168

9° ay trigliseridi (mg/dl) = 220±142

18° ay trigliseridi (mg/dl) = 151±44

Geliş ile 9° ay arasında istatistiksel anlamda fark yoktur (p=0.0648) students unpaired test

Geliş ile 18° ay arasında istatistiksel anlamda fark vardır (p=0.0021) students unpaired test

9° ile 18° ay arasında istatistiksel anlamda fark yoktur (p=0.0727) students unpaired test

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

Simvastatin alan 21 adet hastanın total kolesterol düzeyleri

geliş = 290±88 mg/dl

9° ay = 220±37 mg/dl

18° ay = 205±33 mg/dl

Geliş ile 9° ay arasında istatistiksel anlamlı düşüş var (P=0.020). Students unpaired test

Geliş ile 18° ay arasında istatistiksel anlamlı düşüş var (P=0.092). Students unpaired test

9° ay ile 18° ay arasında istatistiksel anlamlı düşüş yok (P=0.3096). Students unpaired test.

Nefrotik sendromlu 3 hasta son dönem böbrek yetmezliğine girdi. Hastalardan biri tedaviye başlandıktan 4 ay sonra, ikincisi 9 ay sonra, sonuncusu ise 2 sene sonra son dönem böbrek yetmezliğine girdi. Bu hastalardan ikisinin plazma kreatinin değeri geldiğinde 2mg'ın üstünde idi. Tedaviye başlarken kreatinin klenensleri ikisinde çok düşüktü (23 ml/dak, 13 ml/dak), üçüncü hastanın ise 54.5 ml/dak. idi. Her 3 hastanın böbrek biopsisinde sklerotik glomerül sayısı: % 90, interstisyel hücre infiltrasyonu fazla idi. 1 hastanın karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma nedeni ile 3'üncü kürden sonra İ.V. CPM tedavisine devam edilmedi.

Bütün hastalar tedaviyi iyi tolere ettiler. Bulantı, kusma: %10, kilo alma: %65, acne: % 30, hafif hirsutismus: %10, hastada görüldü. 1 hastada her iki gözde katarakt gelişti; hasta katarakt ameliyatı oldu. 1 hastada gastrointestinal sistem kanaması (melena) görüldü, tıbbi tedavi ile düzeldi, alopesi hiçbir hastada olmadı.

TARTIŞMA

İdiopatik (Primer) membranoproliferatif glomerülonefrit kronik immün kompleks hastalığı olduğu için, tedavisinde immün kompleks yapımını azaltmak amacı ile immünosüpresif ve sitostatik ajanlar kullanılmaktadır. Bu amaçla araştırmacılar bu tedaviyi sadece steroid ve/veya sitostatik kombinasyonu şeklinde kullanmaktadırlar. Mc Enery ve arkadaşları 45 MPGN'li çocuğa gün aşırı 2-2.5mg/kg (maksimum 8 mg) tek doz steroid vermişler ve yaşam süresini % 90 olarak bildirmişlerdir(22).

Ponticelli ve Passerini MPGN'de steroidi oral olarak 2 mg/kg/gün aşırı 4-6 ay tavsiye etmektedirler(7). Cameron ve arkadaşları 1963 ile 1970 yılları arasında MPGN tanısı konulan, nefrotik sendromu ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan 35 hastaya Corticosteroid ve Azothiopurin veya Cyclophosphamide vermişler ve sonuçların başarısız olduğunu bildirmişlerdir(23).

Habib ve arkadaşları steroid + cyclophosphamide tedavisinin faydalı olmadığını ve 105 MPGN'li çocuk hastanın sadece 20 sinde (% 19) remisyona sağlandığını bildirmişlerdir(24). Bu 20 çocuğun ise % 70'inde ilaç kesildikten sonra relaps ortaya çıkmıştır.

Glomerülde fibrin oluşumunu engellemek amacı ile antiagregan ve antikoagülanları ile birlikte immün süpresif ilaçları birlikte kullanan çalışmalar yapılmıştır. 27 vakalık Kanadadan yayınlanan kontrollü bir çalışmada hastalara 18 ay müddetle cyclophosphamide + Coumadin + dypridamol verilmiş, 32 hastada kontrol gurubu olarak izlenmiş (16), çalışmada 2 grup arasında yaşam süreci bakımından bir fark ortaya çıkmamıştır.

1972'de Kinkaid-Smith; Coumadin+dypridamol+Cyclophosphamide kombinasyonunun böbrek fonksiyonlarını dramatik olarak etkilediğini bildirmişlerdir(25). Yine benzer bir kontrollü çalışmada Donadio ve arkadaşları; Tip I MPGN'li hastalarda aspirin 975 mg/gün + dypridamole 225 mg/gün kombinasyonunun 4 yılda renal yetmezlik hızını düşürdüğü, fakat 10 yılda tedavi edilen (% 49) ve edilmeyen (% 41) arasında survival açısından fark görülmediğini bildirmişlerdir(14).

Yine Donadio ve arkadaşları antiagreganların (aspirin + dypridamol) glomerül filtrasyonunu koruduğu fakat proteinüriye etki etmediklerini savunmuşlardır(26). Bunun yanında Dypridamolun proteinüriyi ve tromboz riskini azaltıcı etkiye sahip olduğuna dair yayınlarda vardır(27).

Zimmerman ise Warfarin ve dypridamol'ün Tip I MPGN'de faydalı etki ile hastalığın ilerlemesini önlediğini, ancak proteinüri üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada % 37 oranında hemorajik komplikasyonların ortaya çıktığı bildirilmiştir(28). Bizim hastalardan sadece 1'inde aspirine bağlı gastrointestinal sistem kanaması (melena) gelişti, yapılan tıbbi tedavi ile düzeldi.

Kimberly ve arkadaşları nüks eden MPGN'li bir allograftda İ.V. CPM ile remisyon sağladıklarını rapor etmişlerdir(10). İ.V. pulse CPM (1 g/m²/ay), oral 1.5 mg/kg/gün'e nazaran daha az toksiktir. CPM'in yan etkileri; lökopeni, ciddi infeksiyonlar, herpes zoster, alopesi, amenore, bulantı-kusma, hemorajik sistit, diğer mesane komplikasyonları ve geç dönemde olabilecek malignitelerdir. Bizim hastalarda CPM'e bağlı bulantı-kusma dışında bir komplikasyon görülmedi, Bulantı-kusma geçici idi ve Trimetobenzamid Hcl ile tedavi edildi. CPM vücutta metabolize olduğunda acroleinin mesaneye toksik tesirli olduğu görülmüştür, bunun için İV. 1000 ml. % 5 dextrozla hidrasyon sağlandı. Mesna verilmedi.

İ.V. pulse CPM tedavisi vaskülitlerde de kullanılmaktadır. GROTZ ve arkadaşları; ciddi renal ve extrarenal tutulumlu 14 Wegener Granülomatosisli hastada (kreatinin 5.8±3.4 mg/dl) İ.V. CPM, steroid vermişler (13 hasta), 9 hastayada plazma exchange yapılmış, böbrek biopsilerinde nekrotizan, kresentik GN olan hastaların renal fonksiyonlarında hızlı ve devamlı bir düzelme görülmüştür(29). Wegener Granülomatosisinde CPM ve Steroit 1983 yılından beri başarı ile kullanılmaktadır. Özellikle renal tutulumu olanlarda çok etkilidir.

A.R. EİSER ve arkadaşları tarafından İ.V. pulse CPM tip IV lupus nefritinde de kullanılmıştır. Böbrek biyopsilerinde benzer aktivite ve kronisite indexlerine sahip 2 grup ele alınmış, İ.V. pulse CPM alan grup 6'ıncı aydan itibaren serum kreatinin değeri düşmeye başlamıştır. İ.V. pulse CPM etkisinde azalma olmaksızın, daha düşük kümülatif doza ve daha az toksik etkiye sahiptir(5).

Yine tip IV lupuslu hastalarda Valeri ve arkadaşları prospektif bir çalışmada 20 hastaya İ.V. pulse CPM (0.5-1 g/m²) + steroid 6 ay vermişler. 15 hastada 12-18 ay sonra biopsileri tekrar etmişler. 20 hastanın 19'unda klinik aktivitede, lupus serolojisinde ve proteinüride azalma görülmüş, renal fonksiyon stabil kalmıştır. Remisyon meydana gelen hastaların çoğunda da histolojik aktivitede düzelme görülmüştür(6).

Kunis ve arkadaşları; İ.V. pulse CPM'i kresentik GN'li 7 hastaya pulse steroidle birlikte vermişler bütün hastaların GFR'sinde 6 ayda bariz düzelme ve 7 hastanın 6'sında da proteinüride düzelme görülmüştür. Geldiğinde dialize alınan 2 hastanın dializ tedavisine son verilmiştir(30).

İ.V. CPM ve pulse steroid tedavinin RPGN'de oldukça emin ve etkili tedavi olduğu izlenimine varılmakla birlikte, tekrarlanan böbrek biyopsilerinde glomerülklerozunun devam ettiği gözlenmiştir.

İdiopatik fokal segmental glomerülosklerosis (FSGS)da; steroid ve/veya Cytotoxic ajanlara karşı dirençli olduğu bilinmektedir, bu hastalıkta immünsüpresif tedavinin uzun süre yapıldığında etkili olabileceği ileri sürülmektedir(31).

IgA nefritinde; steroidler, Cyclosporin A, ACE inhibitörleri, eicosapentanoic acid gibi ajanlar kullanılmıştır. K.T.Woo ve arkadaşları; CPM, dypridamol ve düşük doz warfarini 3 yıl müddetle vermişler, renal fonksiyon daha stabil kalmış ve proteinüride azalmıştır(32).

Son yıllarda glomerülo nefrit tedavisinde omega-3- polyunsatüre yağ asitleri (eicasapentanoic asit ve docosa hexamic asit) içeren balık yağı kullanılmaya başlanmıştır. Donadio ve arkadaşları persistan proteinürisi olan IgA nefropatili hastalarda günde 12 gm, 2 yıl balık yağı vererek kontrollu bir çalışma yapmışlar, balık yağı ile takviyeli diet verilen IgA nefropatili hastalarda immunolojik hasar önlenmekte, proteinüri azalmakta ve hastaların yaşam süresi azalmaktadır(17). Balık yağındaki yağ asitleri sitokin üretimini etkiler ve bu sebeple renal hemodinami ve inflamasyonu değiştirmiş olur. Donadio ve arkadaşları; çok merkezli plasebo kontrollu, randomize bir çalışmada persistan proteinüriye sahip IgA nefropatili

hastaların bir grubuna günde 12 gm balık yağı, diğer gruba ise plaseba olarak serum kreatini yüksek olan hastalardan 55'i balık yağı, 51'i plasebo almış. Balık yağı alan grupta 3 hasta (%6) ve plasebo grubunda 14 hastanın (%33) serum kreatininleri tedavi sırasında %50 ve daha fazla artma göstermiştir. Hipertansiyon her iki grup hastada kontrol altında tutulurken proteinüride hafifce azalmıştır. 4 yıl sonra plasebo grubunda %40 hasta son dönem böbrek yetmezliğine girerken, balık yağı alan grupta %10 hasta son dönem böbrek yetmezliğine girmişlerdir.

James Donadio ve arkadaşları balık yağının (maxEPA) sadece IgA nefropatide değil, ayrıca Cysloparin A ile meydana gelen nefropatide ve lupus nefritinde de etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir(19).

Yine başka bir çalışmada Gentile ve arkadaşları balık yağı ile takviyeli vejeteryan bir diyetin hiperlipidemi ve nefrotik hastalarda proteinüri üzerine faydalı etkileri olduğunu bildirmişlerdir(18).

Balık yağı başka alanlarda da kullanılmış, Cyclosporin ile tedavi edilen renal transplant alıcılarında renal fonksiyon ve rejeksiyon üzerine etkisini araştırmak için 6 gm/gün balık yağı renal transplant hastalarına verilmiştir. Balık yağının böbrek hemodinamisi ve kan basıncı üzerine faydalı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Balık yağı verilen grupta rejeksiyon kontrol grubuna nazaran daha az olmuştur fakat 1 yıllık graft survivalda bir fark görülmemiştir(20).

Bunun aksine olarak Petterson ve arkadaşları ise pretorinürili ve orta derecede GFR azalması olan IgA nefropatili hastalarda balık yağının proteinürininin azalmasına ve renal yetmezliğin ilerlemesinde etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir(21).

MPGN'nin tedavisinde; semptomatik tedavi ve iyi bir tansiyon kontrolü önemli olmakla birlikte, primer glomerüler hasarın tedavisindeki tartışmalar halen devam etmektedir. MPGN gidiş olarak hastadan hastaya farklar gösterir, bazı vakalarda hızlı ilerlerken, bazılarında yavaş ilerleyicidir ve hatta bazı vakalarda spontan gerileme görülebilir, bu spontan remisyonlar kısa süreli ve geçicidir.

MPGN tedavi edilmezse % 70-90 20 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine yol açar. Erken teşhis ve ilk 4 ayda tedavi ile düzelme olabiliyor. Tanı esnasında renal yetmezlik, nefrotik sendrom ve hipertansiyon mevcudiyeti kötü prognoz belirtileridir.

Bizim vakalarımızda immünsüpresif tedaviye başladıktan sonra tedavinin 3'üncü ayından itibaren esbach değerlerinde düşme oldu. Bu düşme geliş esbach ile 3'üncü ay arasında %50'ye yakındı ($4,2 \pm 4,8$ gm'dan $2,2 \pm 3,7$ gm'a kadar) bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.006$) paired t test

Geliş esbch ile 3,6,9,12,18'inci aylardaki esbch değerleri arasında anlamlı bir fark görülmüştür.

3,6,9,12,18,24 ay esbch ortalamaları sonuçları arasında önemli bir istatistiksel fark görülmemiştir (ANOVA $F=0.8912$ $P=0.4848$)

Tedavi ile proteinüride ilk 3 ay içinde belirgin azalma gözlendi, daha sonraki aylarda daha az değerlerde oldu.

Geliş ve diğer aylardaki kreatinin klerens değerleri arasında istatistiksel bir fark görülmemiştir.

Geliş ve diğer aylardaki kreatinin klerens ortalamaları istatistiksel olarak aynı idi (ANOVA $F=0.3154$ $P=0.9292$).

Hiperlipidemisinde renal hasar üzerine etkisi vardır, bu nedenle hiperlipidemisinde kontrolü gerekir. Bizim çalışmamızda nefrotik sendromun düzelmesine paralel olarak hastaların hiperlipidemileride düzeldi. 3'üncü aydan itibaren hiperlipidemileri devam eden hastalara, diyetin yanında antilipidemik ajanlarla tedavi desteklendi. Özellikle serum transaminazlarda yükselme yapabilen antilipidemik ajanlara bağlı yan etkileri hastalarımızda görmedik.

Genel olarak böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde hipertansiyonun çok önemli olduğunu biliyoruz.

Diabetes mellituslu veya nondiabetik hastalarda glomerül fonksiyonunu ko-

rumak için antihipertansif ilaçlar kullanılmaktadır. Renin anjiotensin sistemi (RAS) kronik renal hastalığın ilerlemesinde patofizyolojik bir rol oynar. Eksperimental ve insan böbrek hastalıklarında Anjiotensin II'nin inhibisyonu; proteinüriyi azaltır, böbrek hasarının histolojik bulgularını azaltır ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatır(33). Bu nedenlerle MPGN'nin tedavisinde de tansiyonun kontrolü önemlidir, özellikle ACE inhibitörleri hem tansiyonu kontrol eder hemde intraglomerüler basıncı düşürerek proteinüriyi azaltır, anjiotensin II'nin proliferatif etkisinde azalmış olur. İmmünsüpresif tedavinin yanısıra ACE inhibitörlerde verildi.

Bizim bu çalışmamızda hastalık aktivitesinin izlenmesi ve ilaçların azaltılıp kesilmesi bakımından, hematüri, silendirüri ve proteinüriye ek olarak, kreatinin klerens değerleri ile birlikte göz önüne alınmıştır.

Uyguladığımız tedavinin takip süresi içinde izlenebilen hastalarımız da yararlı olduğu saptanmıştır. % 90 glomerül sklerozlu ve başlangıçta böbrek yetmezliği olan 3 hasta son dönem böbrek yetmezliğine girmişlerdir. Diğer hastaların proteinürilerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olmuş, kreatinin klerenslerinde istatistiksel anlamlı bozulma olmamıştır. Ancak hastaların takip süresi daha uzun olsaydı, daha kesin bir kaniya varılabilirdi. Hastaların takipleri devam etmektedir, ileriki bir dönemde daha uzun vadedeki sonuçlar verilecektir. MPGN kötü seyirli bir hastalık olduğu için çalışmamızda tedavisiz bir kontrol grubu bırakmak istemedik.

Semptomatik tedavide kullandığımız; ACE inhibitörleri, antilipidemik ilaçlar ve dypridamolun proteinüriyi azaltabileceği, esbach değerlerindeki düşmenin sadece immünsüpresyona bağlı olmayabileceği akla gelebilir.

MPGN'lerde nadirde olsa spontan remisyonun görüldüğü bilinmektedir. Ancak bu oran çok yüksek değildir. Elde ettiğimiz sonuçların spontan remisyon olabileceği iddia edilebilirdi sonuçlarımız kadar sık olmadığı için biz bunun spontan remisyon olmadığını söyleyebiliriz. Yine çalışmanın kontrol grubu olmaksızın yapılan bir çalışma olduğu düşünülebilir, ancak genelde MPGN'nin kötü seyirli bir

hastalık olduğu bilindiği için biz çalışmamızda tedavisiz bir kontrol grubu bırakmak istemedik.

Sonuç olarak hastalığın iyi bilinen doğal gidişini göz önüne alınarak ve diğer yazılarda bildirilen farklı tedavi rejimlerinin sonuçları ile kıyaslanarak, semptomatik tedavi ve iyi bir tansiyon kontrolü ile birlikte uyguladığımız steroid+İ.V. cyclophosphamid tedavisinin MPGN'li hastalarda yararlı tedavi şekli olabileceği kanaatine varılmıştır. İdeal olan hastalara tedavi sonrası kontrol biopsisidir.



ÖZET

1994-1996 yılları arasında böbrek biopsisi ile membranoproliferatif glomerülonefrit tanısı konan, immünosüpresif ve antitrombosit ACE inhibitörleri, antilipidemik ajanlarla tedavi edilerek en az 9 ay süre ile izlenen 30 olgunun tedaviye yanıtları incelendi.

Hepsi yetişkin guruptan olan hastaların 19'u erkek, 11'i kadın, 14 vakada nefrotik sendrom, 6 vakada böbrek yetmezliği ve 10 vakada hipertansiyon vardı.

En az 9 ay ile 24 ay süre ile takip edilen 30 hastanın proteinüri değeri günde = 4.2 ± 4.8 gm iken, 3° ayda: 2.2 ± 3.7 gm, 6° ayda: 1.7 ± 2.6 gm, 12° ayda: 0.9 ± 1.1 gm, 24° ayda = 1 ± 1.3 gm bulundu. Başlangıçta kreatinin klerens dakikada = 75 ± 33.9 ml iken, 12° ayda = 77.3 ± 28.6 ml ve 24° ayda = 73.9 ± 29.8 bulundu. Çalışma kapsamındaki hastalardan 3'ü son dönem böbrek yetmezliğine girdi. Bu 3 hastanın böbrek biopsilerinde sklerotik glomerül oranı % 90 idi. 1 vakada bilateral katarakt gelişti, 1 vakada gastrointestinal sistem kanaması (melena) dışında ilaçlara bağlı önemli yan etki gözlenmedi.

KAYNAKLAR

1. Brenner, M.M, Rector, F.C. The Kidney, Second Edition, W.B. Saunders 1981, Co.p.1443.
2. Ian W. Main and R. Atkins
T cell, Cytokins and Growth factors in GN. Current Opinion in Nephro & Hyperten 1995; 4:354-357.
2. Hanna E. Aboud. Growth factors in GN. Nephrology forum. Kid. İnt. 1993. 43; 252-267.
4. Cameron, J.C., Glospon, E.F., Ogg, C.S., White, R.H.R. Membranoproliferative glomerulonephritis in and persistent hypocomplementinemia. Br. Med. J. 1970 4: 7-14.
5. A. R. Eiser, E. Grishman and S. Dresnin
Intravenous pulse cydophosplamide in the treatment of type IV lupus nephritis Clin, nephrol, 1993. Vol. 40 No. 3 (155-159).
6. A. Valeri, J. Radhakrishman, D. Estes, V. D'Agati, R. Kapelman, A. Peinis, R. Flis, C. Pirani and G. B. Appel
Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prosphective five- year study clin Nephrol 1994. 42, 2, (71-78).
7. Ponticelli and Passerini, Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulone phritis. Kid. İnt. 1994 Vol. 46. pp 595-604.
8. Esther M. Sternberg, Ronald L. Wilder Corticosteroids, Arthrits and allied conditions. 1991 Vol. 1 ch.37 pp. 665-679.
9. S. Devita, R. Neri, S. Bombardieri Cyclophosphamide pulses in the treatment of rheumatic diseases: an update. Clinical and Experimental R heumatology 1991. 9: 179-193.

10. Kimberly A. Moczynski. Plasmapheresis Maintained Renal Function in an Allograft with Recurrent Membranoproliferative glomerulonephritis Type I. *Am. J. Nephrol* 1995; 15: 446-449.
11. Chan PCK, Rubinson JD- YEUNG WC, Cheng IKP, Yeung HWD, Tsang MTS: Lowastatin in glomerulonephritis patients with hyperlipidemia and heavy proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1992. 7: 93-99.
12. Heep JE, DE JUNG PE, Van DER HEM GK, DE ZEEUN D: Angiotensin II does not acutely reverse the reduction of proteinuria by long term ACE Inhibition. *Kid. Int.* 1991. 40; 734-741.
13. Heep JE, DE JUNG PE, Van der Hemek, Dezeew WD Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibitor by lisinopril *Kidney Int.* 1984. 36: 272-279.
14. Donadio, J.V Anderson, C.F Mitchell, J.C Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trials of platelet inhibitor therapy. *N Eng J. med.* 1984. 310: 1421-1426.
15. Kinkaid-Smith, P. The treatment of chronic mesangiocapillary glomerulonephritis with impaired renal function. *Med. J. Aust.* 1972. 2: 587-592.
16. Daniel C. Cattran, Carl J. Cardella, Janet M. Roscoe, Richard C. Charon, Philip C. Rance, Susan M. Ritchie, and Paul N. Corey Results of a Controlled drug trial in MPGN, *Kid. Int.* 1985, Vol. 27 pp. 436-441.
17. James V. Donadio, SR., M. D., Erik S. Bergstralh, M. S., Kenneth P. Offord. M. S., Dorothy C. Spencer, and Keith E. Holley, M. D., for the mayo nephrology collaborative group

A Controlled trial of fish oil in IgA nephropathy *N Engl J. Med* 1994; 331: 1194-1199.
18. M. G. Gentile, G. Fellin, F. Cofano, A. Delle Fave, G. Manna, R. Ciceri, C. Petrini, F. Lavarda, F. Pozzi and G. D' Amico

Treatment of proteinuric patients with a vegetarian soy diet and fish oil *Clin nephrol* 1993. 40, 6 (315-320).

19. James V. Donadio, Jr. M. D., Division of Nephrology and internal Medicine Omega-3- Polyunsaturated Fatty Acids: A potential New Treatment of immune Renal Disease Mayo clin prac 1991 66: 1018-1028.
20. Jaap J. Homan Van de Heide, M. D., Ph. D., Henk J. G. Biló , M. D. Ph. D., J. M. Danker, M. D., Ph. D., Joep M. Wilmink, M. D., PH. D., and Adam M. Tegzess, M. D.

Effect of Dietary Fish oil on Renal function and Rejection In Cyclosporine-Treated Recipients of Renal Transplants N. Engl. J. Med. 1993, 329, 11 (769-773).
21. E.E. Pettersson, S.Rekola, L. Berglund, K.G. Sund Gvist, B. Angelih, U. Diczfalusy, I. Bjorkhem and J. Bergstam Treatment of IgA nephropathy with omega-3- polyunsaturated fatty acids: a prospective, double-blind, randomized study clin Nephrol 1994. 41, 4 (183-190).
22. Mc. Enery, P.T., Mc. Adams, A.J. West, C.D. The effect of phednisolone in high dose, alternate day regime on the natural history of idiopathic membrano proliferative glomerulonephritis Medicine 1986, 64:401.
23. Cameron, J.C., Glospon, E.F., Ogg, C.S., White, R.H.R. Membranoproliferative glomerulonephritis in and persistent hypocomplementinemia. Br. Med. J. 1970 4: 7-12.
24. Habib, R., Kleinknecht, C., Gubler, M.C., Levy, M. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. Clin. Nephrol. 1973. 1: 194-199.
25. Kincaid Simith, P., D'apice, A.J.F., Atkins., R.C.John, New concepts in membranoproliferative glomerulonephritis. In "Progress in glomerulonephritis". New York, 1973. P.641-650.
26. Donadio, J.V., Anderson, C.F., Mitchell, J.C. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet inhibitor therapy. N. Eng. J. Med. 1986. 21: 14-20.

27. De Jung PE, Van der Meer GK, Vander Hem GK 1986 The antiproteinuric effect of dipyridamole is the consequence of efferent vazodilation (Abstract). *Kid. Int.* 1986. 29: 184-192.
28. Zimmerman, S.W: Worthy. A.V., Dreher, W.H., Friedman, A prospective trial of Warfarin on dipyridamole in patients with MPGN, *Am. J. Med.* 1983. 75: 920-926.
29. N. Grotz, C. Nanner, E. Keller, J. Böhler, H. H. Peter, R. Rohrbach and P. Scholumeyer Crescentic glomerulonephritis in Wegener's granulomatosis, therapy, outcome *Clin Nephrol*, 1991. Vol. 35 No. 6 243 -251.
30. C.L. Kunis, B. Kiss, G. Williams, V. D'Agati and G. B. Appel Intra venous "pulse" cyclophosphamide therapy of crescentic glomerulonephritis *Clin nephrol* 1992. 37, 1 (1-7).
31. G. Banfi, M. Moriggi, E. Sabadini, G. Fellin, G. D'Amico and C. Ponticelli The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study *clin Nephrol* 1991. 36, 2, (53-59).
32. K.T. Woo, G. Sol. Lee, Y. K. Lau, G. S. C. Chiang and C. H. Lim Effect of triple therapy in Ig A nephritis: a follow up study 5 years later *Clin nephrol* 1991. 36, 2, (60-66).
33. Mark E. Rosenberg, Lawrence J. Smith, Ricardo Correa-Rotter, and Thomas H. Hostetter The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease *Kid. Int.* Vol. 45, pp: 403-410.