

GLOMERULONEFRİTLERDE T HÜCRELERİNİN, SİTOKİNLERİN VE BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN ROLÜ THE ROLE OF T-CELLS, CYTOKINS AND GROWTH FACTORS IN GLOMERULONEPHRITIS

Dr.Emel Akoğlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı-tstanbul

Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda inflamatuvar böbrek hastalıklarının immünolojisinde hücrel ve humoral immünitenin rolü olduğu anlaşılmıştır. Şüphesiz ki immün sistemin tüm komponentlerinin glomerüler ve interstisyel olaylarda rolü vardır. Dolaşan immün kompleksler veya in-situ olarak oluşan kompleksler, kompleman sistemini aktive ederek böbrekte immün mekanizmayı başlatmaktadır. Immün olayın başlaması ile dolaşımda artan miktarda bulunan inflamatuvar hücreler immün olayın devamında önemlidir. Glomerulonefritlerde (GN) renal zedelenmeyi başlatan ve devam ettiren en önemli hücreler T hücreleridir. Bazı glomerulonefritlerde daha belirgin olmak üzere mesela Lupus nefriti ve IgA nefropatisinde çeşitli mononükleer hücre tiplerinin aktive olmasına dair çok sayıda yayınlar bulunmaktadır, bunlar içinde bilhassa monositler, T ve B lenfositleri ve trombositler en çok aktive olan hücrelerdir. Bu aktivasyon sonucunda çeşitli sitokinler dolaşıma, lokal olarak böbrek içine veya özel dokuların içine salınmakta ve buralarda bu hücreler çoğalmakta veya farklılaşmaktadırlar (1). T hücreleri genellikle renal zedelenmede anahtar rolü oynamaktadır. Birçok hastalıkta T hücreleri immün zedelenmenin oluşmasını temin eden ve düzenleyen hücrelerdir. Bilhassa antijeni tanıma, immün cevabın başlatılmasında, ilerletilmesinde ve direkt hücrel hasarın oluşmasında rolü büyüktür. Spesifik otoimmün cevapta, otoantijenin T hücresi tarafından tanınmasını takiben solubl T hücre sitokinleri salınarak inflamatuvar cevap başlatılmış olur. T helper hücreler (CD4+) antijen presente eden hücrelerin yardımcı ve MHC class II molekülü ile antijeni tanırlar. T hücreleri bunu takiben sitokinleri salgılayarak immün cevabın çeşitli tiplerini başlatır. Hücre yüzeyindeki sitokinlerin artması veya salınma miktarı ile renal lezyonun derecesi değişmektedir. Dolaşımdaki mononükleer hücreler tarafından salgılanan PDGF (Platelet derived growth factor) ve TGF (Transforming Growth Factor) kolaylıkla glomerüle, intertisyuma ve hatta kan damarlarının duvarına girebilirler. Bu sitokinler salgı-

landıktan sonra kısa zamanda plazma proteinleri ile kompleks oluşturarak inaktif hale gelirler. IGF1 (Insulin Growth Factor 1), İL-1, IL-6 ve TNF hem otokrin hemde parakrin etki gösterdiği gibi sistemik dolaşıma geçerek etki ederler. Glomeruldeki mikrovasküler yatak içindeki inflamatuvar lezyonların bulunduğu yerde kalan mononükleer hücreler glomerüler ve interstisyel hücrelerle direkt olarak temas halindedir. Monositlerin girmesi ve renal lezyonun olduğu yerden makrofajların çıkması devamlı ve direkt olarak oluşan bir olaydır. Bütün çalışmalarda gösterilmiştir ki dolaşımdaki mononükleer hücreler glomerüler mikrosirkülasyon yatağı içinde ve intertisyumda dolaşırken aktive olmaktadır. Bu esnada PDGF, TGF ve diğer sitokinlerin salınmasına neden olurlar. Bu olaylar esnasında monositler, makrofajlar ve T hücreleri birbirleri ile ve intrasek glomerüler ve interstisyel hücreler ile etkileşirler. Bu etkileşim sonucu açığa çıkan sitokinler ve büyüme faktörleri hücre proliferasyonuna, matriksin genişlemesine ve sonuçta glomeruloskleroz ve interstisyel fibrosis, tübüler atrofinin oluşmasına neden olurlar (2).

İdiopatik Tip I membranoproliferatif glomerulonefriti (MPGN) olan 17 hastanın interstisyel bölgedeki hücre tipleri peroksidaz- antiperoksidaz tekniği kullanılarak analiz edilmiştir. Bu çalışmada daha önceki çalışmalardaki gibi esas infiltr eden dominant hücre tipinin T hücreleri olduğu, total lokosit sayısının %48.8 'ini içerdiği, intertisyumdaki total lokosit sayısının T, B ve mononükleer hücrelerin %70 olduğu tesbit edilmiştir. Geri kalan %29.4 ünün %10 ' granülosit olup, % 14'ünün ise antijen taşımayan lökositler olduğu gösterilmiştir. (3) Lan ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda intertisyumdaki infiltr hücrelerin glomerülün hiler bölgesinden intertisyuma geldiklerini iddia etmektedirler. Bilindiği gibi proksimal tübül hücreleri antijen taşıyan hücrelerdir. Glomeruldeki harabiyet sonucunda filtre olan proteinler ve eritrositler tübül hücrelerinde harabiyete neden olmakta lizosomal aktivasyon sonucu tübül hücreleri

içinde gizli olarak bulunan antijenler belirgin hale gelmektedir. Bu olayda sınıf II MHC antijenlerinin artmasına ve T -Yardımcı (Helper) hücrelerin aktif hale gelmelerine neden olmaktadır.

Sitotoksik T hücreleride (CD8+) antijeni tanıma özelliğine haizdirler. Ama bu işlem için MHC sınıf I molekülüne gereksinim vardır. İnsanlarda Proliferatif GN, Crescentik GN, Minimal Change ve Fokal sklerozan GN de glomerülün içinde ve intertisyumda T hücrelerinin varlığı tesbit edilmiştir.MPGN li vakalardan tekrar biopsi alındığında gösterilmiştir ki Glomerülde T hücre infiltrasyonu devam eden vakalarda hastalık tedaviye dirençli olup, kronikleşmektedir. Bütün ilerleyici GN vakalarında intertisyumda immünokomponent hücre infiltrasyonu hakimdir ve infiltrasyonun derecesi ile kötü sonuç arasında bir ilişki vardır. Tübüler hücrelerinde MHC Class II mevcudiyetinde antijen taşıdıkları ve immün cevabı arttırdıkları veya süprese ettikleri tesbit edilmiştir. Hastaların çoğunluğunda daha fazla CD4+ T Helper hücre hakimiyeti olmakla beraber CD8+ hücrelerde bulunmaktadır.

İnsanlardaki kresentik glomerulonefritte glomerülde CD4 ve CD8 positif T hücreleri gözlenmektedir.Kresent immünopatolojik olarak gecikmiş tipte hipersensitivite ile karakterize bulgular göstermektedir. Bu bulgular T hücresi ve makrofaj birikimi, epitelyal hücre proliferasyonu, çok nukleuslu dev hücre yapımı ve fibrin birikimi şeklindedir. Hastaların çoğunda hümmoral immün mediatörler yoktur. Glomerülde makrofaj birikimi, intrinsik glomerüler hücrelerin proliferasyonu ile beraber, fibrin depolanması ve bazen mültinükleer dev hücrelerin mevcudiyeti en belirgin olaydır.Bu patolojik bulgular immünolojik mekanizmada gecikmiş tipte hipersensitivitenin rolü olduğunu ve lokal olarak CD4 ve CD8 in önemli rol oynadığını ve kresent yapımında etkili olduğunu düşündürmektedir. T helper hücreler antijenlere karşı oluşturulan hücrenel ve hümmoral 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 positif T hücrelerinin ve Natural Killer (NK) hücrelerinin glomerüler zedelenmedeki rolü anlaşılmıştır. Bütün bu uğraşlara rağmen fonksiyonel T helper hücre azaltılmasının

Anti-GBM hastalığında kresent oluşumunu tamamen engelleyemediği anlaşılmıştır.

Kresentik Ig A nefropatisi olan hastalarda aktif T hücrelerinin (interlökin -2R+) bulunması halinde renal bozukluk daha belirgin olmaktadır.Benzer şekilde CD3+ T hücrelerinin sayısındaki artmanın hastalığın ilerlemesi ile ilişkisi olduğu anlaşılmaktadır. Yine bu hasta grubunda intertisyumdaki reseptör taşıyan T hücrelerinin mevcudiyetinin hastalığın ilerleyici olduğunu gösteren bir belge olarak kabul edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarla kesin olarak anlaşılmıştır ki IgA Nefropatisi olan hastalarda sadece T hücrelerinin bulunması değil onların sub gruplarında bulunması halinde (CD4+ helper hücre ve reseptör taşıyan T hücreleri) hastalığın gidişatını etkilemektedir.

Vaskülitik renal hastalıklardada CD4+ T hücre ve makrofaj infiltrasyonu hastalığın oluşumunda genellikle hücrenel immünitenin rolü olduğunu düşündürmektedir. Nötrofil antijenlerine karşı (proteinaze 3 ve myeloperoksidase) immün cevabın olması ve bunlara karşı oluşan antikorların dolaşımında bulunması (ANCA) hastalığın patogenezinde bu antikorların, Proteinaze karşı otreaktif T hücrelerinin bulunması otoimmün hastalıklarda T hücrelerinin rolünü düşündürmektedir.

T hücrelerinin lokalizasyonu

T hücrelerinin intertisyumda veya glomerülde lokalizasyonunda adezyon moleküllerinin (ICAM) rolü vardır. Bu molekül birçok hücrelerin (bilhassa endotel) yüzeyinde bulunur ve sitokinler yardımı ile regüle edilirler. Farelerde oluşturulan antiglomeruler 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 moleküllerininde (VCAM)-1 hem glomerül hemde intertisyumdaki T hücrelerinin çevresinde bol miktarda bulunduğu anlaşılmıştır.

Kuvvetli T hücre inhibitörü olan Cyclosporin A Sıçan modeli olan SLE de çok erken dönemde kullanılacak olursa Glomerulonefritin, proteinürinin ve glomerulosklerozun gelişmesini önlemektedir. İnsanlardaki GN vakalarında da benzer raporlar mevcuttur. Iglb A nefropatisi gelişmesi mümkün olan farelere neonatal timektomi yapılacak olursa mezangial IgA depolanmasına engel olunabilmektedir.Bilindiği gibi timektomi ile

timustan gelen T hücrelerinin fonksiyonları azalmaktadır. Serum IgG A seviyesinde değişiklik olmadığı halde bu olayın olması nedeni ile T hücrelerinin IgG A depolanmasında major rol oynadıkları düşünülmektedir.

Bu düşünceden gidilerek deneysel IgA nefropatisinde Anti-T hücre antikorları kullanılmıştır. Farelerde Anti- CD4 antikorunun mezangial immunglobulin -A depolanmasını belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir. Yine deneysel And -GBM nefritinde oldukça erken dönemde monoklonal antikorlar kullanılarak CD4 Helper hücrelerde azalma yapıldığı takdirde hastalığın oluşması önlenmektedir. Anti-CD8 antikorlarının kullanımı ile proteinüri, kresent oluşumu ve glomerülde makrofajların birikimi önlenmektedir. Bir başka çalışmada hastalık oluşuktan sonra Anti-CD4 antikorları verilmiş ve bu deney hayvanında glomerüllerde makrofajların birikiminde, proteinüride ve kresent oluşumunda azalma olduğu gösterilmiştir.

T hücrelerinin doku zedelenmesindeki rolü

T hücrelerinin antijeni tanınmasından sonra oluşan immün olaylar sonucu bir seri sitokinler salınır. Bu bölgeye birçok mononükleer hücre akımı olur, bilhassa makrofajlar hücum eder, B hücreleri tarafından spesifik antikor yapımı olur ve Sitolitik T (CD8+) hücreler artarak direkt spesifik hücre sel toksisitenin oluşmasına neden olur. B hücrelerinin aktivasyonu sonucu oluşan antikorlarda komplemanı bağlayarak hedef hücrenin zedelenmesine veya direkt antikora bağımlı hücre sel sitotoksositeye neden olur. İrreversibl renal yetmezlik oluşumunda rolü olan intertisyel ve glomerüler fibrozisin oluşumundanda T hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan growth faktör B nin fibroblastların ekstrasellüler matriks yapımını arttırarak rolü olduğu anlaşılmıştır. Yine T hücreleri tarafından salınan interlökin-4 ünde direkt olarak fibroblast yapımını stimüle ettiği gösterilmiştir. Sitokinlerinde fibroblastları etkilediği bilinmektedir.

Schainuck ve arkadaşları tübülointertisyel değişikliklerin renal fonksiyondaki bozulma ile glomerüler hasar derecesine göre daha fazla ilgisi olduğunu göstermiştir (4). Glomerüldeki mononükleer hücre infiltrasyonundan ziyade intertisyel lökosit infiltrasyonu renal fonksiyonun bozukluğunu tayin eden bir göstergedir.

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 ve/veya bowman kapsülündeki yapışıklıkların bulunması
3. İntertisyel hücre infiltrasyon
4. İntertisyel fibrosis bulunması

Mesangial hücre proliferasyonu ve mesangial matriksteki genişlemeler genellikle tüm Kronik ilerleyici GN lerde görülür. Bu olaydan çeşitli mediatörler ve sitokinler sorumludur. Sitokinler birçok biyolojik işlemlerden sorumludur.

1. Hipertrofi , Proliferasyon
2. Matriks sentezinin düzenlenmesi ve yıkımı
3. İmmün inflamatuvar cevap
4. Hücrelerin gelişmesi ve farklılaşması
5. Vasküler tonun düzenlenmesi

Glomerüldeki lezyonlar sonucunda glomerüler kapiller permeabilite artarak proteinüri bulguları çıkar. İlaveten vakaların çoğunda hemodinamik anormallikler olur, bu lezyonlar hastalığın ciddiyetine ve evresine göre değişen ciddiyettedir. Glomerüler kan akımında, filtrasyon hızında ve glomerüler hidrostatik basınçta azalma veya artma olur. GN lerin çoğunda intertisyumda olaya iştirak eder. İntertisyumdaki hücre sel infiltrasyon bazı GNlerde daha belirgindir. Sonuçta tübüler ve vasküler fonksiyon bozukluğu ve olayların ilerlemesi ile intertisyel fibrozis ve tübüler atrofi gelişir.

Bu olayların olmasında rol oynayan bazı polipeptid büyüme faktörleri vardır (5) Bunlar:

PDGF (Platelet derived growth factor)

TGF P (Transforming Growth factor P)

IGF (Insulin like growth factor)

IL-1 (Interleukin-1)

IL-6 (Interleukin -6)

TNFa (Tümör necrosis factor -a) İmmünolojik orijinli glomerüler ve intertisyel olayların oluşmasında rol oynarlar.

Bazı sitokinlerin ise renal zedelenmenin erken safhasında rolleri fazladır.

MCP-1 (Monocyte chemotactic peptide)

M-CSF (Macrophage colony stimulating factor) -

İL-8 (Interleukin -8)

- IFN (gama interferon)

Platelet drived Growth Factor (PDGF)

Mesangial hücreler için çok kuvvetli bir mitogendir. PDGF nin %80 'i trombositlerde depo edilir. Aktive olan monositler, doku makrofajları, glomerüler mesangial ve endotelial hücreler PDGF salgırlar. Mesangial hücreler hem PDGF salgırlar hennde PDGF ye karşı bir cevap oluşturlar. İntertisyel bölgede intertisyuma infiltre olan mononükleer hücreler, vasküler endotelial ve düz kas hücreleri, tübüler epitelyal hücreler, fibroblastlar PDGF nin kaynağıdır. Deneysel nefritlerde PDGF ye karşı oluşturulan antikorların kullanılması ile geç safhadaki mesangial hücre proliferasyonunun % 50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu esnada kompleman eksikliği veya platelet sayısı azaltılması yapılacak olursa hücre proliferasyonu belirgin olarak azalmaktadır. Glomerülde hücre proliferasyonu başladığı zaman glomerüllerde orta derecede bir trombosit birikimi ve fibrin depolanması vardır. Bu olayları takiben proteinüri, glomerüler skleroz oluşmaktadır. Bütün bu çalışmalarda göstermektedirki PDGF nötrofil ve monositleride aktive ederek, dokuda fibrozis oluşmasında rol almaktadır.

TRANSFORMING GROWTH FACTOR (P)

TGF birçok hücrelerden ve trombositlerden inaktif veya latent formda salınır. Proliferatif GN ve Anti-GBM nefritinde kortikal doku ve glomerüllerde bulunduğu gösterilmiştir. Bu faktör glomerüler hücrelerin (Mesangial, endotelial ve epitelyal) çoğalmasını inhibe eder ve birbirine yakın hücrelerin yapışmasını temin eder. Bu işlem ekstrasellüler matriks komponentlerinin depolanmasına ve fazla miktarda yapılmasına neden olur. TGF ekstrasellüler matriks üzerine etkilidir, matriksin gelişmesinde, dokunun onarılmasında ve fibrotik ve sklerotik yapıların oluşmasında rol oynamaktadır. TGF'ün aynı zamanda immün sistem üzerine pozitif ve negatif etkisi vardır. B, T lenfosit ve timositler üzerine antiproliferatif etkisi mevcut olup, CsAnın olduğu gibi birçok sitokinlerin salımını (İnterferon, TNFp) inhibe eder. Birçok glomerulonefritlerde mononükleer hücre infiltrasyonu hakim bulgu olduğu için TGF da endogen immünoşüpresif bir ajan olarak hastalığın değişik safhalarında etki etmektedir.

Deneysel immün kompleks nefritinde normotensif sıçanlarda yapılan bir deneyde ACE inhibitörlerinden dokuya bağlanma kapasitesi en fazla olan Quinapril 'in bilhassa Renal kortekste TGF-(1, fibroneetin, kollagen ve ACE aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Deneysel olarak oluşturulmuş olan bu immün kompleks

nefritinde tedavi edilmemiş olan sıçanlarda belirgin nefrotik sendrom bulguları, yaygın hücre proliferasyonu, glomerüler ve tübülointertisyel lezyonlar bulunduğu halde Quinapril ile tedavi edilmiş olan sıçanlarda bu bulgularda belirgin azalma olduğu görülmüştür. Tedavi edilmeyen hayvanlarda fibronektin ve Tip IV kollajenin glomerülde ve intertisyumda depolanmasının arttığı görülmüştür. (6). İlacın sıçanlara glomerulonefrit bulgularının çıkmasını takiben ilk üç hafta içinde verilmesi halinde nefrotik değerlerdeki proteinürinin oluşmadığı, hücre proliferasyonunun azaldığı ve glomeruloskleroz, tübülointertisyel lezyonlar ve inflamatuvar hücrelerin sayısının tedavi edilmeyenlere göre daha az olduğu görülmüştür. %78 oranında TGF-(I'in kortikal ekspresyonu ve matriks proteinlerinin miktarında azalma ACE inhibisyonu ile temin edilebilmiştir. Bu çalışma ile Quinapril'in immün kompleks nefriti oluşturulmuş normotensif sıçanlarda proteinüriyi azalttığı ve glomerulo ve tübülointertisyel lezyonları azalttığı, bu işi de muhtemelen lokal Ang II yapımını değiştirerek ve hücre büyümesi , TGF (ve matriks proteini sentezleri üzerine etki ederek yaptığı düşünülmektedir. Bu hayvanlarda oluşturulmuş olan GN mesangioproliferatif GN ve Lupus Nefritine benzemektedir.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmalarda Renin Anjiotensin sisteminin (RAS) doku hasarı oluşumunda rolü olduğu gösterilmektedir (7). Anjiotensin II hücre proliferasyonunu kolaylaştırmakta, çeşitli hücrelerde ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezini arttırmaktadır. Böbrekteki lokal RAS'ın immün kompleks nefritindeki doku harabiyetinde rolü oldukça fazladır. Ang H'nin infüzyonu ile vasküler, glomerüler ve tübülointertisyel hasar olduğu ve renal hücre ve inflamatuvar hücre proliferasyonunun arttığı deneylerle gösterilmektedir. Ang II bizzat TGFβ'nın renal hücrelerdeki ekspresyonunu arttırmaktadır. ACE inhibitörleri ile tedavi ile bu ekspresyon normale indirilebilmektedir.

İNTERLÖKİN -6

B ve T lenfositleri, endotelial hücreler, mesangial hücreler, fibroblastlar ve Epitelyel hücreler tarafından yapılır. Böbrek kesitlerinde yaygın olarak IL-6 mRNA bulunduğu tesbit edilmektedir. Glukokortikoidler IL-6 yapımını bloke ederler. Horii ve arkadaşları IL-6 ya karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlar kullanarak Proliferatif GN mesangial hücreler içinde IL-6 bulunduğunu fakat membranöz GN ve Minimal değişiklik hastalığında ise bulunmadığını göstermişlerdir. Proliferatif

GN lerde idrarda bol miktarda IL-6 çıktığı halde minimal change ve membranöz GN de çıkmamaktadır. Bir çalışmada idrardaki IL-6 seviyesi ile proliferatif lezyonların ciddiyeti arasında pozitif bir ilişki olduğu tesbit edilmiştir. Bu bulgular nedeni ile IL-6 reseptör antagonistlerinin ve/veya bunların proteinlerine veya reseptörlerine karşı geliştirilmiş antikörlerinin glomerüldeki proliferatif lezyonların oluşumunu engelleyebileceği düşüncesi doğmuştur. Bu alanda çok çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

İNTERLÖKİN -1, TÜMÖR NEKROZE EDEN FAKTÖR (TNF), μ INTERFERON

Bu sitokinler olayın başlangıcında rol alırlar. Mesangial hücreler , aktive makrofajlar IL-1 ve TNF α sentez ederler. IL-1 membranöz GN, IgA nefropatisi ve lupus modellerinde, RPGN böbrekte tesbit edilmiştir. IL-1 ve TNF'nin verilmesi ile lupus ve Anti-GBM hastalığında , IgA nefritinde renal zedelenmeyi arttırdığı anlaşılmıştır.IL-1 endotel hücreleri, aktive eder, T ve B hücrelerini stimüle ederek birçok başka interlökinlerin salınmasına neden olur. Mesangioproliferatif GN ve RPGN de, fokal ve segmental GN, lupus nefritinde IL-1 in rolü oldukça fazladır.Glomerüllerde oldukça fazla sayıda bulunan makrofajlar IL-1 in esas kaynağıdır.IL-1 yapımı deneysel ve insanlardaki GN lerin erken safhasında böbrekte artmış miktarda tespit edilmektedir. Anti- GBM nefritinde Anti-GBM serumun verilmesini takiben ilk 24 saat içinde IL-1 verilecek olursa renal zedelenmenin arttığı, glomerülde nötrofillerin biriktiği ve proteinüri çıktığı gösterilmektedir. IL-1 ra yapısal olarak IL-1 a aynisi olup IL-1 reseptörlerini başlar. Deneysel olarak hayvanlarda oluşturulan kresentik GN de İL-1ra tedavisi ile histolojik olarak glomerüler hipersellülaritede, nekrozda ve **kresent** oluşumunda azalma, tübüler atrofi ve fibrosis oluşumunda tamamen engellenme elde edilebilmiştir. Tedavi edilmeyen hayvanlarda ise ciddi proteinüri gelişmiş ve renal fonksiyonda kayıp olmuştur. IL-1 ra tedavisi ile glomerülde makrofaj birikimi %57 azaltılmış, intertisyumdaki makrofaj birikimi ve T hücresi infiltrasyonu IL-1 ra tedavisi ile böbrek içindeki hücre

sel immünitede belirgin azalma elde edilebilmiştir. Fakat bu tedavi ile humoral immünitede baskılanamamıştır. Yani Anti-IgG antikör yapımı ve GBM da IgG birikimi engellenememektedir. **Intertisyel** makrofaj infiltrasyonu engellendiği için intertisyel hasar engellenebilmektedir. Proliferatif GN vakalarında ileriki yıllarda kullanılabilme imkanı olacaktır.

İmmün sistemi suprese ederek aynı zamanda glomerüler ve intertisyel hücrelerin aktivasyonunu önlemek, hücrelerin proliferasyonunu ve matriksin genişlemesini önleyerek GN lerin tedavi edilmesi yönünde birçok çalışmalar mevcuttur, bu şekilde daha az toksik ilaçlar devamlı olarak kullanılarak intrinsik glomerüler hücreleri inaktif halde tutacak, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna engel olunacak ve fibrosis oluşmasına engel olunabilecektir.

KAYNAKLAR

1. lan W. Main and R. Atkins. The role of **T-cells** in inflammatory kidney disease. Current Opinion in Nephro & Hyperten 4:354-357; 1995
2. F. Strutz and E. G. Nciison. The role of lymphocytes in the progression of interstitial disease. Kidney Int 45:106-110;1994
3. Naiker IP, Ramsaroop R et al. Leukocyte analysis of Tubulointerstitial Nephritis in Primary Membranoproliferatif Glomerulonephritis. Am J Kid DB 27:3; 317-320, 1996
4. Schainuck LI, Striker GE, Benditt EP. Structural - functional correlation in renal disease . part II. The correlations. Hum Pathol 1: 631-641,1970
5. Hanna E. Abboud. Growth factors in GN. Nephrology forum. Kidney Int. 43; 252-267:1993
6. F. Thaiss, C. Haas,U. Helmchen,U. Wenzel , RAK Stahl. Angitensin converting enzyme inhibition in experimental in- situ immune complex GN. Influence on renal function, proteinuria and morphology. Nephrol Dial Trans 11: 40-46; 1996
7. MR Ortega, S Gonzales, et all. ACE inhibition reduced proteinuria, glomerular lesions and extracelliler matrix production in a normotensive rat model of immune complex nephritis. Kidney int. 48 ; 1778-1791, 1995