

# İDYOPATİK MEMBRANÖZ NEFROPATİ TEDAVİSİNDE PREDNİZOLON VE SİKLOFOSFAMİD KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ

## EFFECTIVENESS OF PREDNISOLONE AND CYCLOPHOSPHAMIDE COMBINATION IN IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY

Deniz Aylı, Kenan Ateş \*, Oktay Karatan\*, Neval Duman\*,  
Bülent Erbay\*, Ergun Ertuğ\*, Başol Canbakan\*\*, Fahri Mandıroğlu

Ankara Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

\*\* Ankara Numune Hastanesi, ANKARA

### ÖZET

*İdyopatik membranöz nefropatiye bağlı nefrotik sendromu olan 22 erişkin hastaya prednizolon-siklofosfamid kombinasyonu ve konservatif tedavi uygulandı. Ortalama 5.6 aylık izlem süresinin sonunda immünoşüpresif tedavi gören gruptaki 18 hastadan 15 i komplet veya parsiyel remisyona girerken konservatif tedavi grubunda 4 hastadan 1 tanesi remisyona girmişti. İmmünoşüpresif tedavi grubunda 13 hasta tam remisyona girerken konservatif tedavi grubunda tam remisyona giren hasta yoktu.*

*Biz idiyopatik membranöz nefropatiye bağlı nefrotik sendromu olan erişkin hastalarda remisyonun sağlanmasında kısa süreli prednizolon-siklofosfamid tedavisinin yararlı olduğu sonucunu çıkarttık.*

**Anahtar kelimeler:** Nefrotik sendrom, İmmünoşüpresif tedavi.

### GİRİŞ

İdiopatik membranöz nefropati (IMN), nefrotik sendromun erişkinlerde en sık rastlanan sebeplerindendir. (1-3). Bazı hastalarda spontan remiyon olabilir ve böbrek fonksiyonları yıllarca stabil kalırken, hastaların yaklaşık yarısı semptomların başlangıcından sonra 10-15 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine girer veya komplikasyonlar nedeni ile kaybedilir. (3) IMN tanısı konan nefrotik sendromluların tedavisi halen tartışmalıdır. (2-6) Hem retrospektif hem de prospektif kontrollü çalışmalar kortikosteroid ve sitotoksik ajanların etkinliği hakkında çelişkili sonuçlar vermiştir. (7,8) Bazı otörler tedavinin, sonucu çok az etkileyebileceğini ileri sürerken 3 ayrı çift kontrollü çalışmada ise böbrek yetmezliğine girişin belirgin olarak geciktirildiği gözlenmiştir (1,9,10). Sonuçların farklılığı hasta gruplarının heterojen

### SUMMARY

*Twenty-two adults with the nephrotic syndrome related to idiopathic membranous nephropathy were assigned to conservative treatment or prednisolone and cyclophosphamide combination. At the end of follow up (median: 5,6 months) 15 of 18 treated patients were in complete or partial remission, as compared with 1 of 4 conservative treatment group. Thirteen of treated patients were in complete remission as compared with none of the conservative treatment group.*

*We conclude that prednisolone and cyclophosphamide for short time favors remission of the nephrotic syndrome in adults with idiopathic membranous nephropathy.*

**Keywords:** Nephrotic syndrome, Immunosuppressive therapy

oluşuna bağlı olabilir. Ancak hastalığın immünolojik temeli olan bir yapıda geliştiği düşünüldüğünden immünoşüpresif tedavi uygun görülmektedir (3,8,10,11).

Bu verilerin ışığı altında prednizolon ve siklofosfamid tedavi kombinasyonunun IMN'li hastalarda etkin olup olmadığını gözlemeyi amaçladık.

### HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında ayaktan tetkik edilen 13 erkek, 9 kadın toplam 22 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların en küçüğü 16, en büyüğü 57 yaşında olup yaş ortalamaları  $30,8 \pm 13,4$  yıldır. Nefrotik sendrom kliniği mevcut olan bu hastalarda yapılan böbrek biyopsilerinde membranöz glomerulonefrit saptanmıştır. Sekonder membranöz glomerulonefrit

nedenleri araştırılarak ekarte edilen bu hastalar, primer membranöz glomerulonefrit olarak değerlendirilmiştir. Önceden steroid ve sitotoksik ilaçlarla tedavi gören hastalar çalışmaya alınmamıştır. Böbrek biopsileri 14 G true-cut renal biopsi iğnesi kullanılarak yapılmış olup, alınan örnekler ışık mikroskopisi için etanol-parafin bileşiminde tespit edilmiş ve immunofloresan mikroskopisi için snap-frozen teknikle incelemeye hazırlanmıştır. Tedavi öncesi 24 saatlik idrarda protein miktarı, kan üre azotu ( BUN ), serum kreatinin, total protein, albumin, ürik asit, C3,C4,IgG,IgA,IgM ve eritrosit sedimentasyon hızı tayinleri yapılmıştır. Aynı tetkikler 5,6±0,8 aylık tedaviyi takiben tekrarlanmıştır. Serum C3, C4, IgG, IgA, IgM düzeyleri İbn-i Sina Hastanesi İmmünoloji Laboratuvarında Behring firmasına ait antiserumlar kullanılarak Behring Nephelometer 100 analyser ile nefelometrik yöntemle belirlenmiştir. Diğer biyokimyasal incelemeler İbn-i Sina Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarında otoanalizör ile tayin edilmiştir. 22 hastanın 4' üne konservatif, 18'ine immunosupresif tedavi uygulanmıştır. İmmunosupresif tedavi olarak 1 mg/ kg prednizolon ve 2 mg/ kg siklofosamid kombinasyonu uygulandı. Hiçbir hastaya yüksek doz metilprednizolon verilmedi. Remisyon kriteri olarak tedavi sonrası proteinüride azalma ,serum total protein ve albumin düzeylerinde artış esas alınmıştır. Buna göre ortalama 5,6 aylık tedavi süresi sonunda proteinürininin 300 mgr/gün altına inmesi tam, nefrotik düzeyin altına inmesi ise kısmi remisyon olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizler Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 22 hastanın 18'ine immunosupresif, 4'üne konservatif tedavi uygulanmış, tedaviyi takiben ortalama 5,6 aylık süre sonunda hastaların 9'ünde tam, 6'sında kısmi remisyon sağlanmıştır (**Tablo 1**). Çalışmaya alınan membranöz glomerulonefritli hastalarda tayin edilen ortalama proteinürü **Tablo 2'** de görülmektedir.

Tablo 1: Tedavi Sonrası Remisyon Durumu

**Tablo 2:** Hastalardaki Ortalama Proteinürü Düzeyleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
İmmunosupresif Tedavi	4769,2±1877,8	1896,2±2165,7	p<0.005
Konservatif Tedavi	4416,7±1290,5	3940,0±2372,4	p>0.05

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan tetkik düzeyleri **Tablo 3'**de görülmektedir. Tedavi sonrasında total protein ve albümin düzeyleri anlamlı yükselirken (p<0,005), sedimentasyon hızı anlamlı olarak düşmüştür (p<0,005).

**Tablo 3:** Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Ölçümleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Bun (mg/dl)	23,5±18,1	27,2±19,0	p>0,05
Kreatinin (mg/dl)	1,4±1,2	<b>1,5±1,4</b>	p>0,05
T.Protein (gr/dl)	3,2±1,0	6,5±1,8	p>0,05
Albumin (gr/dl)	1,8±0,8	3,1±1,0	p>0,005
Ürik asit (mg/dl)	<b>5,6*1,4</b>	5,8±1,3	p>0,05
Sedimentasyon (mm/saat)	78,8±39	42,4±30	p>0,005

Diğer parametrelerde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (p>0,05). Tedavi öncesi ölçülen IgG, IgA, IgM, C3, Ç4'ün tedavi sonrası değerlerinde bir değişiklik olmamıştır.(p>0.05)

## TARTIŞMA

IMN spontan remisyon eğilimli bir hastalık olduğundan tedavinin etkilerini kontrolsüz çalışmalarla değerlendirmek güçtür. (1) Bugüne dek tedavide steroidler, immunosupresif ilaçlar tek tek yada kombine olarak kullanılmış, bunun yanısıra konservatif tedavi ile hastaların izlendiği olmuş ancak sonuçta en etkin tedavinin hangisi olduğu konusunda görüş birliğine varılamamıştır. (1,3,5,12)

Bu çalışmanın amacı IMN'ye bağlı nefrotik sendrom tedavisinde immun sistemin farklı noktalarına etki eden 2 ajanı kombine ve yüksek olmayan dozlarda kullanarak minimal terapötik morbidite ile en iyi sonucu elde etmektir.

Bu amaçla 22 hasta çalışma kapsamına alınmış, bunlardan 18'ine prednizolon ve siklofosamid kombinasyonu, 4'üne ise konservatif tedavi

uygulanmıştır. Ortalama 5,6 aylık tedavi süresi sonunda immunosupresif tedavi alan hastaların 9/18' inde (%50) tam remisyon gelişirken 6/18' inde (%33) parsiyel remisyon gelişmiş olup toplamı %83' tür. Buna karşılık konservatif tedavi alan hastaların yalnızca 1'inde (%25) kısmi remisyon olmuş, ancak tam remisyon sağlanamamıştır. Kontrol grubundaki olgu sayısının azlığı nedeni ile net bir istatistiksel veri elde edilmemiştir.

Ponticelli ve arkadaşlarının yaptığı 67 hastalık kontrollü bir çalışmada IMN'li hastalara metilprednizolon ve klorambusil kombinasyonu aylık dönüşümlü olarak 6 ay süre ile uygulanmıştır. Ortalama 36 aylık izleme periyodu sonunda tedavi grubunda ise bu oran %30 olarak bulunmuştur (3).

Çok merkezli bir başka çalışmada IMN'li olan 72 erişkin hastaya en az 8 hafta süre ile gün aşırı prednizolon veya plesebo verilerek hastalar ortalama 23 ay izlenmiş tedavi grubunda kontrol grubuna göre tam ve parsiyel remisyon oranını belirgin olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ( 13).

Cameron ve arkadaşlarının çalışmasında ise 107 erişkin hasta gün aşırı yüksek doz prednizolon tedavisi alırken 160 hasta çalışma dışı tutularak retrospektif olarak değerlendirilmiş, tedavi 8 hafta süre ile uygulanmış, hastalar en az 3 yıl izlenmiş önceleri tedavi yararlı görünürken 36 haftalık izlem süresi sonunda plazma kreatinini, kreatinin klirensi ve proteinüri açısından herhangi bir yararı olmadığı belirtilmiştir.( 1 ) Bizim çalışmamızda ise immunosupressif tedavi alanların konservatif tedavi alanlara göre tam veya kısmi remisyona girme oranı açısından belirgin üstünlüğü dikkati çekiyordu. Kısa dönemde kreatinin düzeyleri normal sınırlarda idi. Hastalar uzun süreli sonuçlar açısından halen takip altındadır.

Ayrıca Tiller ve arkadaşları siklofosamid ile (11), Logrue ve arkadaşları ise klorambusil ve antiagregan kullanarak yaptıkları kontrollü çalışmada (10) bu ilaçların membranöz nefropati tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir. Bir randomize çalışmada siklofosamid ile tedavi sonrası proteinüride azalma ve glomerül filtrasyon hızında kontrollere göre düzelme bulunmuştur. Ancak hasta sayısı az olduğundan bu farklar önemli bulunmamıştır.(14) Son bir retrospektif çalışmada ise böbrek yetmezliği gelişmiş hastalarda bile plazma kreatinin düzeylerinde ve proteinüride azalma olduğu bulunmuştur. (15)

72 hastanın izlendiği ve kısa süreli prednizolon tedavisi uygulanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kompleman değerleri normaldi. (9) Bizim çalışmamızda prednizolona ek olarak siklofosamidde kullanılmış

olmasına karşın kompleman düzeyleri normal olarak bulunmuştur.

Buna karşılık tedavinin etkin olmadığını gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur. Hastalığın doğal seyri içinde spontan remisyon da söz konusudur (16-18). Schieppati ve arkadaşları 100 hasta üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada ortalama 52 aylık izlem sonunda tedavi edilen hastaların tedavi edilemeyenlere göre üstün olmadığını ileri sürmüşlerdir. .

Bizim ve immunosupresif tedavi uygulanmış benzer çalışmaların sonuçları kısa süreli immunosupresif tedavilerin remisyona giriş süresini hızlandırdığı ve remisyonun daha uzun süre devam ettiği yolundadır. Bununla birlikte immunosupresif tedavi uygulanarak olguların iyi değerlendirilerek daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalarla daha iyi alınabileceği kanaatine varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

- 1) Cameron JS, Healy MJR, Adu D. The Medical Research Council Trial of short term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. Q J Med 1990; 74:133-56.
- 2) Schieppati A. , Mosconi L. , Perna A. et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy . N Eng J Med 1993; 329; 85-89.
- 3) Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E. et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Eng J Med 1984; 310:946-50.

- 11) Tiller DL, Clarkson AR, Mathev T et al. A prospective randomized trial in the use of cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin in membranous and mesangiocapillary glomerulonephritis . Proceedings of the Eight International Congress of Nephrology : advance in basic and clinical nephrology, Athens, June 7-12,1981.
- 12) Erwin DT, Donadio JV Jr. Holley KE. The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. Mayo Clin Proc **1973;1301-6.**
- 13) Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. A controlled study of short-term prednisone treatment in adult with membranous nephropathy. N Eng J Med 1979; 1301-6.
- 14) Donadio JV Jr. Holley KE, Anderson CF et al. Controlled trial of cyclophosphamid in idiopathic membranous nephropaty. Kidney Int 1974; 6: 431-9.
- 15) West ML , Jindal KK, Bear RA et al. A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulKidney Int 1987; 32:579-84.
- 16) Ramzy MH, Cameron JS, Turner DR et al. The long -term outcome of idiopathic membranöz nephropathy. Clin Nephrol 1981;16:13-9.
- 17) Glassock RJ. Brenner BM: Majör Glomerulopathies In: Braunwald E ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York : Me Graw Hill Book Company 1991:1180-1.
- 18) Glassock JR, Adler SG, Ward HJ et al. Primary Glomerular Diseases In: Brenner BM ed. The Kidney Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991:1 ;38-44.