

# Çocuklarda Romatolojik Hastalıklardaki İlaç Tedavisinin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

İpek Akil<sup>1</sup>, Muzaffer Polat<sup>2</sup>, Şenol Coşkun<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pediyatrik Nefroloji Bölümü, Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

<sup>2</sup>Pediyatri Anabilim Dalı, Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

<sup>3</sup>Pediyatrik Kardiyoloji Bölümü, Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

*Nefroloji Dergisi 2004;13 (2) 57-63*

Pediyatrik romatolojide tedavinin en önemli basamağı, hastanın doğru tanı alması ile başlamaktadır. Pediyatrik romatoloji hastasının tedavisi multidisipliner yaklaşımla, bir takım çalışması şeklinde yapılır. Bu çalışmanın ana basamakları, aile ve çocuğun eğitimi, ilaç tedavisi, fizik tedavi ve rehabilitasyon, fiziksel ve psiko-sosyal gelişmenin takip edilmesidir. Tedavinin başarısı bu basamakların optimal biçimde ve uyum içinde geçilmesine bağlıdır (1).

Pediyatrik romatolojide ilaç tedavisi gerek kullanılan ilaç gruplarının çeşitliliği, gerek bu ilaçların kullanımının neden olabileceği istenmeyen etkiler nedeniyle önemlilik göstermektedir. Genel olarak romatolojik hastalıklarda değişik ilaç grupları kullanılmaktadır, bu ilaçlar içerisinde başlama ve devamı konusunda tamamen fikir birliği sağlanmış grup halen yoktur. Genellikle ilaçların yan etkileri az olandan başlanıp cevap alınmadığında potansiyel yan etkileri daha fazla olan gruba doğru seçim yapılmaktadır. Çocuklarda tedavinin toksisitesi de erişkin hastalardakinden farklıdır. Çocuklar, bir yandan erişkinlerde olduğu gibi eşlik eden ve morbiditeyi artırabilecek hastalıkların olmaması ve rejeneratif kapasitelerinin daha fazla olması nedeni ile ilaç toksisitesine direnç gösterirken diğer yandan önlendeki uzun yaşam beklentisi ile daha fazla süre ile toksik etkiye maruz kalmaktadırlar (1).

Pediyatrik romatolojide kullanılan başlıca ilaçlar; steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), metotreksat, kortikosteroidler, hidroksiklorokin,

sulfasalazin, siklofosamid, altın tuzları ve intravenöz immünglobülinlerdir. Ayrıca son yıllarda etanercept, leflunomid, mikofenolat mofetil (MMF) gibi yeni immün baskılayıcı ilaçların pediyatrik romatolojide kullanımını artış göstermektedir (1,2).

Böbrekler, ilaçların metabolizması ve atılımında en önemli organlardan birisidir. Bu yazıda, yukarıda adı geçen, pediyatrik romatolojide uzun süre kullanılabilir, ilaçların böbreklere olan etkisinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## Steroid Yapıda Olmayan Antienflamatuvar İlaçlar (NSAID)

NSAID ilaçlardan çok azı pediyatrik romatolojide kullanılmak üzere FDA (Food and Drug Administration) onayına sahiptir. Çocuklarda kullanılan NSAID grubundaki ilaçlar arasında naproksen, ibuprofen, indometazin, tolmetin, diklofenak ve asetil salisilik asit bulunmaktadır. Son yıllarda asetil salisilik asitin Reye sendromuna neden olabildiği anlaşıldıktan sonra, kullanımını oldukça azalmıştır. Romatizmal hastalıkların birinci basamak tedavisinde kullanılan bu ilaçların çok sık karşılaşılmayan, ancak yatınlığı olan kişilerde önemli olabilecek yan etkileri bulunmaktadır. The National Kidney Foundation grubu 1996 yılında, analjezik nefropatisini ortaya çıkış biçimine göre sınıflandırmıştır (3). Bu sınıflamaya göre;

- Klasik analjezik nefropatisi: Genellikle birden fazla analjeziğin (kodein veya kafein içeren) uzun süreli kullanımı sonucu, ilerleyici böbrek hasarına neden olabilen renal papiller nekroz ve kronik interstisyel nefrit tablosu (3,4);
- NSAID'e bağlı renal toksisite: Renal vazokonstriksiyona sekonder akut böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, hiperkalemi, su ve sodyum tutulu-

**Yazışma adresi:** Dr. İpek Akil  
6345 Sokak, 50/10, 35540 Karşıyaka, İzmir  
Faks: (0232) 464 63 78  
Tel: (0232) 362 79 25  
E-posta: ipek.akil@bayar.edu.tr

mu, nadiren papiller nekroz şeklindeki yan etkilerdir. Altta yatan volüm depleksiyonu ve kronik böbrek hastalığı varlığı yan etkilerin oluşması için risk faktörüdür (3). Genel olarak, NSAID kullanımına bağlı renal yan etki sıklığı çok yüksek değildir, bu ilaçları kullananların içinde renal yan etki sıklığı %1-5 olarak bildirilmektedir (5).

Analjeziklerin böbrekteki yan etkileri klinik bulgulara göre hemodinamik veya idiyosenkratik olarak sınıflandırılabilir (3).

- Hemodinamik (fonksiyonel) yan etkiler: Prostaglandin sentez inhibisyonundan kaynaklanan yan etkilerdir; akut böbrek yetmezliği, hiponatremi, hiperkalemi, akut interstisyel nefrit olabilir.
- İdiyosenkratik yan etkiler: Patogenezin çok iyi bilinmediği analjezik nefropatisi ve nefrotik sendromdur.

### A. Hemodinamik Yan Etkiler

Hücre membran lipidi olan araşidonik asitten siklooksijenaz enzimleri (COX) ile çeşitli prostaglandin ve lökotrien molekülleri oluşur. Siklooksijenaz-1 enzimi (COX-1), fizyolojik fonksiyonları olan prostaglandinlerin oluşumunu sağlar. Bu enzimin aktivasyonu ile oluşan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) antitrombotiktir, endotel yüzeylerinde aterosklerozu önleyici, mide mukozasını koruyucu etki gösterir. COX-2 aktivasyonu sonucu oluşan sitokinler enflamasyona neden olur. NSAID'lerin antienflamatuar etkisi COX-2, yan etkileri ise COX-1 inhibisyonuna bağlıdır (3).

Böbrekte, siklooksijenaz enziminin COX-1 izoformu glomerül ve afferent arteriollerde, COX-2 izoformu podosit, Henle'nin çıkan kalın kolu, makula densa ve afferent arteriolde bulunur (4). Her iki izoenzimin bu farklı yerleşimi farklı fonksiyonlarda rol almalarına bağlıdır. COX-1 tarafından üretilen prostaglandinler temel olarak renal homeostazda rol alır, daha çok jukstaglomerüler nefronlarda olmak üzere renal vasküler dilatasyonu sağlar, vasküler direncin azaltılması ve dolayısıyla renal perfüzyonun artmasından sorumludur. COX-2 tarafından üretilen prostaglandinler ise diüretik ve natriüretik etkilidir. Prostaglandinler sağlıklı organizmanın böbrek fonksiyonlarında temel rol almasalar da renal hipoperfüzyon, düşük sodyum alımı, dehidratasyon gibi renal stres yaratan durumlarda COX-2 enziminin ekspresyonu ve prostaglandin sentezi artar. PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> gibi vazodilatasyon sağlayan prostaglandinler, anjiyotensin II'nin vazokonstriksiyon yapıcı etkisine karşı renal kan akımı ve GFR'yi artırmaya yardım

eder. Bu gibi durumlarda NSAID kullanımına bağlı prostaglandin yetersizliği akut böbrek yetmezliğine neden olabilir, dış kortikal nefronlardaki kan akımı korunurken iç kortikal nefronlarda kan akımında azalma olur. NSAID kullanımı prerenal iskemiye, proksimal tübül ile Henle'nin çıkan kolunda sodyum reabsorpsiyonunu artırır. Bu grup ilaçlar ayrıca toplayıcı tüplerin vazopresine olan duyarlılığını artırarak su ve tuz retansiyonunda belirginleşme ve renin salınımında azalma ile hiporeninemik hipoadosteronizme yol açabilir (3). NSAID'e bağlı akut böbrek yetmezliği kliniğe oligüri ile yansır, çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Bu komplikasyonun gelişmesinde dehidratasyon, kan kaybı, konjestif kalp yetmezliği, asit ve karaciğer yetmezliği, hipalbuminemi, diüretik kullanımı gibi volüm yetmezliğine neden olan durumların bulunması önemli yatkınlık oluşturur (6, 7).

Spesifik olmayan NSAID ve asetil salisilik asit, hem COX-1, hem COX-2 enzimini bloke eder. İndometazin, piroksikam ve ibuprofen daha çok COX-1'i, diklofenak daha çok COX-2'yi inhibe eder. NSAID grubu ilaçlardan nefrotoksiteleri en fazla olanlar indometazin, naproksen ve ibuprofendir. Koksib grubu ilaçlar, spesifik olarak COX-2 enzimini bloke eden ilaçlardır, özellikle gastrointestinal toksisiteleri azalmış olan yeni grup NSAID'ler olarak kabul edilmektedir (1,3). **Tablo 1**'de prostaglandin biyosentez inhibitörlerinin siklooksijenaz enzimini inhibe etme özellikleri ve **Tablo 2**'de pediatrik romatolojide sık kullanılan NSAID ilaçlar ve dozları görülmektedir

**Tablo 1. Prostaglandin biyosentez inhibitörü olan ilaçlar ve etkinlikleri (3)**

İlaç	Etkinlik
Glukokortikoidler Asetilsalisilik asit	Fosfolipaz A <sub>2</sub> inhibisyonu Geri dönüşümsüz COX-1 inhibisyonu, daha az COX-2 inhibisyonu
İndometazin	COX-2'ye göre 60 kat yüksek COX-1 inhibisyonu
Ibuprofen	COX-2'ye göre 50 kat yüksek COX-1 inhibisyonu
Naproksen	COX-1, daha az COX-2 inhibisyonu
Piroksikam Nimesulid	COX-1 inhibisyonu COX-2, lökosit fonksiyonlarının inhibitörü
Meloksikam Selekoksisib Rofekoksib	COX-2 selektif inhibisyon COX-2 selektif inhibisyon COX-2 selektif inhibisyon

**Tablo 2. Pediatrik romatolojide kullanılan NSAID ve dozları (1)**

İlaç	Doz (mg/kg/gün)	Maksimum (mg/gün)	Doz/Gün	Önemli Özellik
Naproksen	10-20	1000	2	Psödoporfiria kutanea tardaya sebep olabilir
Ibuprofen	30-40	2400	3	SLE'de asemptomatik menenjit
Etki/toksisite oranı iyi Indometazin	1-3	200	3	Serozitte, entesopati-artropati sendromunda yararlı Etki/toksisite oranı düşük Çocuklarda FDA onayı yok
Tolmetin	20-40	1800	3	Entesopati-artropati sendromunda yararlı. Etki/toksisite oranı düşük
Diklofenak	2-3	200	2-4	Çocuklarda FDA onayı yok
Asetil salisilik asit	80-100	2500/m <sup>2</sup>	4	Reye sendromuna neden olabilir. Kawasaki, akut romatizmal ateşte etkili

NSAID ve koksib molekülleri COX-2 inhibisyonuna bağlı olarak özellikle Henle'nin çıkan kalın kolunda PGE2 üretiminde azalmaya yol açabilir. Sonuç olarak, yatkınlığı olan hastalarda su ve sodyum reabsorpsiyonu artarak ödem ve diüretiğe yanıtızlık gelişebilir (5).

NSAID kullanımı sırasında özellikle kronik böbrek hastalığı olan kişilerde hiperkalemi gelişebilir. Hiperkalemiden, prostaglandin sentez inhibisyonu sonucu gelişen hiporeninemik hipoaldosteronizm sorumludur (3).

Erişkinlerde yapılan çalışmalar NSAID veya COX-2 inhibitörü kullananlarda %1-3 sıklıkta kan basıncı yüksekliği olduğunu göstermektedir. Özellikle yaşlı hastalarda, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer, böbrek hastalığı olanlarda ve önceden hipertansiyonu olanlarda bu yan etki daha belirgindir. Bu yan etkiden, kullanılan ilacın dozuna bağlı olarak, su ve sodyum retansiyonu sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyon nedeni ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, diüretik veya beta bloker gibi prostaglandine bağımlı ilaç kullanan hastalarda bu grup ilaçlar antihipertansif tedavinin etkinliğini azaltabilir. Kalsiyum kanal blokerleri ise güvenle kullanılabilir (5). Çocukluk yaş grubunda NSAID kullanımına bağlı hipertansiyon vakası bildirilmemektedir, ancak bu konuda yapılmış özel çalışmalar yoktur.

NSAID kullanımı sırasında, nadir olmakla beraber, COX inhibisyonu ve buna bağlı prostaglandin sentezi değişikliklerinden bağımsız olarak akut veya kronik tübülointerstiyel nefrit gelişebilir. Bir hafta kadar kısa süre NSAID kullanımı bile akut interstiyel nefrite neden olabilir, ancak genellikle birkaç aylık kullanım daha büyük risk oluşturmaktadır. Uzun süre NSAID kullanıldığında (2-18 ay) yaygın interstiyel ödem, mononükleer hücre infiltrasyonu (daha çok sitotoksik T lenfositler, da-

ha az B lenfositler ve eozinofillerden oluşan), elektron mikroskopide podosit füzyonu gelişebilir. Patogeneizde, NSAID'lerin bazı metabolitlerinin albümin ile geri dönüşsüz olarak bağlanması ve bu kompleksin glomerüller mezangiyuma taşınması rol oynamaktadır. Bu aşamadan sonra salınan sitokin, interlökinler, makrofaj, sitotoksik T lenfositlerine bağlı glomerüller hasar ve interstiyel nefrit oluşur. Hastaların üçte ikisinde serum kreatinini yükselir, ödem ve nefrotik düzeyde proteinüri saptanır. Bazen diyaliz gerekebilirse de genellikle ilaç kullanımını kesildiğinde böbrek fonksiyonları düzelir (3,7).

## B. İdiyosenkratik Yan Etkiler

Uzun süreli NSAID kullanımı papiller nekroza ve kronik iskemi sonucu kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir. Erişkin NSAID kullanan hastalarda kronik böbrek hastalığı (serum kreatininin 1.5 mg/dL ve üstü) sıklığı %2.1'dir. Kortikal bölgeye oranla iç medüller bölge daha hipoksik olduğu için NSAID kullanımı, prostaglandine bağımlı papiller kan akımında azalma ve muhtemelen direkt toksisite sonucu papiller nekroza neden olmaktadır. Çocuklarda erişkinlere oranla bu komplikasyon çok daha azdır (3,7). Medline taramasında 10 çocuk vakada NSAID kullanımına bağlı renal papiller nekroza rastlanmıştır. Çocukların 9'unda tanı juvenil romatoid artrit (JRA), psöriyatik artrit ve romatizmal kardittir, hastalarda 22 gün ile 11 yıl gibi uzun dönemli aspirin, tolmetin, asetaminofen, naproksen veya indometazin kullanılmıştır. Çoğu vakada predispozan faktör dehidratasyondur. İki hastada akut böbrek yetmezliği, bir hastada hipertansiyon ve GFR'de azalma, 3 hastada makroskopik ve 3 hastada mikroskopik hematüri ile kliniğe yansımıştır. Diğer vakada

ise dismenore sonucu 4 gün, günde 250 mg x 4 tablet naproksen kullanımı söz konusudur. Kısa süreli naproksen kullanımının söz konusu olduğu bu vakada oral alımın yetersizliğine bağlı dehidratasyonun papiller nekroza yol açan risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Klinik tablonun nonoligürik akut böbrek yetmezliği şeklinde seyrettiği bu vaka ve 3 ay oral steroid ile tedavi edilmiştir (8).

### Metotreksat

Poliartiküler ve sistemik başlangıçlı JRA'da ikinci basamak tedavide en sık kullanılan ilaç metotreksattır. Juvenil dermatomyozit, metotreksat tedavisinin sık kullanıldığı hastalıklardandır. Özellikle kortikosteroid yan etkilerinden korunması gereken, tedaviye yanıt vermeyen raş veya mukoziti olan, ilerleyici kas güçsüzlüğü olan, tedaviye dirençli kardiyak veya pulmoner komplikasyonların olduğu, ciddi yutma veya solunum güçlüğü olan juvenil dermatomyozitli hastalarda kullanılmaktadır. Metotreksat endikasyonu olan diğer hastalıklar SLE, sarkoidoz, skleroderma, Wegener granülomatozu, Behçet hastalığı ve lineer sklerodermadır (1,2).

Çocuklarda haftada 10 mg/m<sup>2</sup> dozda genellikle etkili olmaktadır, bu dozun yeterli olmadığı hastalarda 20-30 mg/m<sup>2</sup>/haftalık dozlarda uzun süreli iyileşme görülmüştür. Bu dozlarda kısa süreli kullanımla anlamlı bir yan etki bildirilmemektedir. Bunun, çocuklarda ilacın farmakokinetik özelliğinin farklı olması ve daha hızlı metabolize olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (1). Çocuklarda en sık yan etkiler gastrointestinal sistemle ilişkilidir. Günde 1 mg folik asit ile beraber kullanımı, tedavinin etkinliğini azaltmadan mukozal ve gastrointestinal toksisiteyi azaltmaktadır (1,2). Kanser kemoterapisinde yüksek dozda metotreksat kullanımı ilacın renal tübüllerde çökmesi ile böbrek yetmezliğine yol açmaktadır. Ancak romatolojide kullanılan düşük dozlarda metotreksat tedavisi hafif GFR azalması ve tübüler disfonksiyona yol açabilir. Renal yetmezliği olan hastalarda ise metotreksat kullanılmamalıdır (1,2).

### Sülfasalazin

Pediyatrik romatolojide entesopati ve artropati sendromunda ikinci basamak tedavide yer almaktadır. Beş yüz elli JRA'lı hastadan, oligoartiküler olanların yarısında, poliartiküler olanların üçte birinde tedavide yararlı olduğu bildirilmiştir. Sülfasalazinin etkisi, serbest oksijen radikalleri ve metabolitlerinin temizlenmesi, lökotrien B<sub>4</sub>, 5-hidroksieikozatetraenoik asit ve tromboksan A<sub>2</sub> sentezinin azalmasıyla olmaktadır. Dolaşımdaki akti-

ve B lenfositlerinin sayısında, B lenfositlerinin aktivasyonunda, IgM ve romatoid faktör titrelerinde azalma sağlamaktadır. Günde üç kez, toplam 40-60 mg/kg-gün dozda kullanılmaktadır. Günlük maksimum doz 2 g'dır. Yan etkiler daha çok transaminaz yüksekliği, hipogamaglobulinemi, miyelosupresyon ve gastrointestinal sistemle ilgilidir (1). Mesalazin ve sülfosalazinin karşılaştırıldığı uzun dönemli bir çalışmada idrar mikroskopisi, kreatinin klirensi, idrarla albumin ve transferrin atılımı, NAG ve alfa-1 mikroglobulin atılımı iki tedavi arasında farklı bulunmamıştır (9). Uzun dönem mesalazin kullanan genç bir hastada (400 mg x 3 doz/gün) akut tübülointerstisyel nefrit bildirilmiştir (10).

### Antimalaryal İlaçlar- Hidroksiklorokin

SLE'de, juvenil dermatomyozitte, artrit, serozit ve dermatitle seyreden romatizmal hastalıklarda kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları arasında fosfolipaz A<sub>2</sub> inhibisyonu, lizozomal membran stabilizasyonu, lökosit kemotaksis ve fagositozunun inhibe edilmesi, proenflamatuar sitokin sentezinin azalması, immün kompleks oluşumunun azalması bulunmaktadır (1). Bu gruptaki ilaçlardan, daha çok klorokinin, nadir olarak körlüğe yol açabilen retinal toksisitesi bulunmaktadır; yüksek dozlarda toksisite artar. Antimalaryal ilaçların kullanımı, klorokin ile daha belirgin olarak GFR'de azalmaya yol açmaktadır. Bu toksik etki ileri yaşlarda daha belirgindir (11). Hidroksiklorokin, iki veya dört dozda, 6-7 mg/kg-gün olarak kullanılmaktadır. Günlük maksimum doz 400 mg'dır. Klorokinin dozu 3-4 mk/kg-gün'dür. Üç-altı ay aralarla retinal izlem yapılmalıdır.

### Altın

Ağır poliartiküler JRA'da diğer tedavilere yanıt yoksa kullanılmaktadır, günümüzde kullanımı yan etkilerinden dolayı oldukça azalmıştır. Etkisi asit fosfat, kolajenaz, protein kinaz C, fosfolipaz C'nin inhibe edilmesine bağlıdır. İmmünglobülin, romatoid faktör sentezi, kompleman aktivasyonu, immün kompleks oluşumu, sitokin oluşumu ve hücrenin interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 ve interferon-gama yanıtı azalır (1).

Stomatit, dermatit, kan tablosunda değişiklikler yanında %1-3 hastada membranöz glomerülonefrite yol açmaktadır. Bu etki uzun süre kullanıldığında ortaya çıkar, ilacın kesilmesi ile geriler. Geçici proteinüri, hematüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir. Romatizmal tedavide kullanılan ilaçlar içerisinde nefrotoksitesi en fazla olan ilaçtır (1,12).

## Kortikosteroidler

Romatolojik hastalıklarda oral, intravenöz, oküler ve intraartiküler yollarla kullanılır. JRA ve üveitli hastalarda göze oküler steroid enjeksiyonu yapılır. JRA'lı hastalarda günlük oftalmik tedavi üveitin körlük komplikasyonunu azaltmıştır. Intraartiküler kullanımı bir veya birkaç eklem tutulumunda standart tedaviye cevap vermeyen hastalarda uygulanır (1,13).

Oral kortikosteroidler sistemik JRA, orta ve ağır SLE, dermatomyozit ve vaskulit için çok önemli ilaçlardır. Uzun süreli kullanımlarının mutlaka yan etkileri vardır. Bu nedenle ilaç kullanımı mutlaka yakın izlenmelidir. Uzun süreli kullanımda ilaç dozu düşürülmelidir. İntravenöz yol daha şiddetli ve akut sistemik kollajen doku hastalıklarında verilir.

Kortikosteroidlerin eliminasyonu çoğunlukla karaciğerden olur. İdrardan metabolitleri atılır. Fekal ve bilyer atılım önemsizdir (1,13).

Böbreğe belirgin yan etkileri bildirilmemiştir. Ancak hipertansiyon ve ateroskleroz yapıcı etkileri ile uzun süre kullanımda indirekt yoldan böbrekleri etkilemektedir. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği ile birlikte giden romatolojik hastalıklarda prednizolon ve prednizonun böbrek atılımında meydana gelen değişiklikler önemsizdir (1,2).

## İmmün Sistemi Düzenleyici İlaçlar

### Alkilleyici Ajanlar

**Siklofosfamid:** Etkinliği fosforamid mustard gibi aktif metabolitlerinin DNA'yı alkile etmesinden kaynaklanmaktadır. DNA'da çapraz bağlanmalar, kırılmalar, DNA sentezinde azalma ve apoptoza yol açar (1).

Siklofosfamid pediatrik romatolojide en sık lupus nefriti, özellikle proliferatif özellikte olan lupus nefritinde kullanılır. Bu ilacın üriner sistemde, mesane üzerine toksik etkisi bulunmaktadır. Toksikitesi verilmiş yolu, süre ve kümülatif siklofosfamid dozu ile ilişkilidir. Romatolojide siklofosfamid genellikle 0.5-1 g/m<sup>2</sup> dozda, altı ay süre ile aylık intravenöz (IV) puls şeklinde kullanılır. Böylece onkolojide kullanılan yüksek doz tedavi rejimlerine oranla daha az mesane toksisitesine neden olur. Ayrıca uzun süreli oral siklofosfamid kullanımı, akrolein adı verilen bir metaboliti nedeniyle mesane toksisitesine yatkınlık oluşturur. IV puls siklofosfamid tedavisi alan hastaların mesane toksisitesinden korunmaları, sülfidril grubunun akroleine bağlanarak inaktive edilmesini sağlayan mesna adlı ilaçla mümkündür. Mesna'nın yarı ömrü kısa olduğu için oral siklofosfamid tedavisi alan hastalarda pratik değildir. Oral siklofosfamid tedavisi alan hastalarda doz ve süreye bağlı olarak artmakla

beraber, hemorajik sistit oranı %50'lere kadar çıkabilmektedir. Siklofosfamide bağlı olarak mesane kanseri oranlarında artış olduğu bildirilmekte ancak kesin sıklık bilinmemektedir (1).

### Pürin Analogları

**Azatiyoprin ve 6-Merkaptopürin:** Azatiyoprin spesifik antimetabolit olan bir purin analogudur. Organ transplantasyonlarında immüsupresyon amacı ile, ayrıca kanser tedavisi ve romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. pediatrik romatolojide en sık SLE, juvenil dermatomyozit, *poliarteritis nodosa* (PAN) ve JRA tedavisinde kullanılır. Kullanım dozu, günde tek sefer 0.5-2.5 mg/kg-gün'dür. Yan etkilerden korunmak amacıyla düşük dozda başlanarak terapötik doza birkaç günde ulaşılmalıdır. Yan etkileri arasında doza bağımlı, geri dönüşümlü miyelosupresyon, gastrointestinal yan etkiler, artmış enfeksiyon riski ve azatiyoprin hipersensitivitesi bulunmaktadır. Hipersensitivite reaksiyonu genellikle tedavinin ilk iki haftasında şok, ateş, raş, pankreatit, böbrek yetmezliği ve hepatite kadar değişken bulgularla seyrederek (1,2).

### Siklosporin

Siklosporin IL-2 ve diğer sitokinlerin sentezini azaltan, lenfosit proliferasyonunu engelleyen bir kalsinörin inhibitörüdür. Kalsinörin fosfataz inhibisyonu aktive T hücrelerinin sitozolik nükleer faktörünün nükleusa translokasyonunu engeller (1,14).

Siklosporin diğer tedavilere yanıt vermeyen JRA'da, juvenil dermatomyozitte, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve hemofagositik pannikülitte etkilidir. Ancak ilacın toksisitesi yaygın olarak kullanılmasını sınırlamaktadır (1,2).

Siklosporin başlangıç dozu, mikroemülsiyon formda 2-3 mg/kg-gün'dür. Günlük maksimum doz 5 mg/kg'ı aşmamalıdır. Tedavinin başlangıcında ve bir aylık aralarla kan basıncı, serum kreatinin, üre, idrar bakışı, karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı izlenmelidir. İlacın kan düzeyi 125-175 mg/ml arasında tutulmalı, serum kreatinininde öncesine oranla %30'luk artış olduğunda ilacın dozu azaltılmalıdır (1).

Siklosporinin en sık ve önemli yan etkileri nefrotoksikite ve hipertansiyondur. Siklosporin hepatik sitokrom P-450 sisteminde metabolize olur. Metabolizması yaşla ilişkilidir, küçük çocuklarda daha hızlı metabolize olur. Bu nedenle terapötik kan düzeyine ulaşabilmek için daha yüksek ilaç dozları verilmesi gerekebilir (15,16).

Siklosporinin nefrotoksitesisi proksimal tübülopati ve glomerüler disfonksiyon şeklinde olur. Siklosporin nefrotoksitesisine bağlı glomerüler disfonksiyonun başlıca nedeni afferent arterioller vazokonstriksiyondur. Bu etkinin ortaya çıkmasından, endotelin ve tromboksan gibi vazokonstriksiyon yapıcı faktörlerin artması, vazodilatör prostaglandinlerin azalması ve vasküler duyarlılığın değişmesi sorumlu tutulmaktadır. Sonuçta GFR'de azalma ve hipertansiyon gelişir (7,15).

Siklosporin nefrotoksitesisi fonksiyonel ve histolojik olarak 2 farklı şekilde olur. Siklosporine bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu GFR'nin ve vazokonstriksiyona bağlı renal kan akımının azalması ile ilişkilidir. Afferent arterioller vazokonstriksiyon glomerül içi basıncı azaltarak GFR'nin azalmasına neden olur. Bu hastalarda serum kreatinin düzeyi artar, kreatinin klirensi azalır. Bu fonksiyonel değişiklikler ilacın dozuna bağlıdır, genellikle kısa süreli tedavi sonrası geri dönüşlüdür (7).

Siklosporine bağlı histolojik renal hasar, tübülointerstisyel fibroz, atrofi ve afferent arteriopatı ile karakterizedir. Damarlarda subendotelial bölgede ödem, hipertrofik endotel hücrelerinin damar içine protrüzyonu, vasküler düz kas hücrelerinin eozinofilik granüler transformasyonu sonucu arterioller kalınlaşır ve lümen daralır. Bu histolojik değişiklikler uzun süreli siklosporin kullanımında gerçekleşir; tedavi sonlandırılrsa dahi geri dönmemektedir (7,17).

Proksimal tübülopati olduğunda üre ve ürik asidin tübüler sekresyonu bozulur, bikarbonat reabsorpsiyonu azalır, sodyum, potasyum ve fosfatın fraksiyonel atılımı azalır. Proksimal tübülopati hiperürisemi, hiperkloremik metabolik asidoz ve elektrolit bozuklukları ile ortaya çıkar. Ayrıca proksimal tübüler proteinüri ve enzimüri olur (7).

Bu glomerüler ve tübüler yan etkiler dozla ilişkilidir, intravenöz uygulama ve bu sırada ilacın verilme hızı toksisiteyi etkiler. Ayrıca siklosporin tedavisi sırasında diğer nefrotoksik ilaçların, örneğin NSAID'lerin kullanımı akut toksik etkileri artırabilir (1,7). Otoimmün hastalık nedeniyle siklosporin kullanılan bir grup hastanın (129 erişkin, 63 çocuk) renal biyopsi örnekleri incelenmiş ve 41 hastada (37 erişkin, 4 çocuk) siklosporine bağlı kronik nefrotoksitesite saptanmıştır. Nefrotoksitesite oranı hastanın yaşı, serum kreatininde başlangıca göre artış oranı ve siklosporin dozu arttıkça artma göstermiştir. Otoimmün hastalıklarda siklosporin nefrotoksitesitesi dozun 5 mg/kg-günden fazla olmaması ve serum kreatinin düzeyinde başlangıca oranla %30'dan fazla artış olmaması ile azaltılabilir (18). Geniş bir metaanaliz çalışmasında, otoimmün hastalıklarda siklosporin kulla-

nımının, nefrotoksitesitede diğer ilaçlara oranla %20 artışa neden olduğu saptanmıştır (19). Transplantasyon yapılan hastalarda rejeksiyonun önlenmesinde siklosporin halen önemli bir ilaçtır (20). Ancak romatolojide siklosporin alternatifsiz değildir ve her hasta için kâr-zarar oranı değerlendirilerek kullanılmalıdır. Ayrıca serum kreatinin düzeyinde artış olan hastalarda uzun süreli siklosporin kullanılıyorsa, doz 5 mg/kg-günün altında olsa dahi biyopsi ile renal histopatoloji değerlendirilmelidir (18,19).

Sağlıklı kişilere tek doz siklosporin verildiğinde dahi hipertansiyon gelişir (15). Siklosporin, renal vasküler direncin artmasına yol açarak akut veya kronik hipertansiyona neden olur. Siklosporine bağlı daha nadir bir hipertansiyon nedeni, sıklıkla böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda karşılaşılan hemolitik üremik sendromdur. Siklosporin kullanılan böbrek transplantasyonlu hastalarda hipertansiyon insidansı çok yüksektir (%71-100) (16). Romatoloji hastalarında bu oran, daha az olmakla beraber, azımsanmayacak ölçülerdedir (%29-54) (14). Siklosporinin direkt vasküler etkisi, araziidonik asit ve endotel kaynaklı vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon yapıcı faktörleri arasındaki dengenin bozulması, sempatik sinir sisteminin aktivitesinin artışı siklosporine bağlı renal vazokonstriksiyonun nedenleri arasındadır. Vazodilatasyonun azalmasında dopamin, kallikrein, nitrik oksit, prostasiklin, ürodilin ve magnezyumun azalmış olması, artan vazokonstriksiyondan anjiyotensin II, antidiüretik hormon, katekolaminler, endotelin, tromboksan artışı sorumludur (7,21).

### **Mikofenolat Mofetil (MMF)**

MMF, özellikle SLE'li hastalarda ve tedaviye dirençli üveitli hastalarda kullanılan immün düzenleyici bir ilaçtır. Hızla mikofenolik aside metabolize olur, aktive B ve T lenfositlerinde *de novo* pürin sentezinin selektif inhibitörüdür. pediatrik romatolojide kullanımı yenidir. On dört hastalık bir grupta (4 SLE, 2 mikst bağ dokusu hastalığı, 8 JRA) 12-47 mg/kg-gün dozda kullanılmış, 3 lupuslu hastada hastalığın aktivite skorunda, 1 hastada nefrotik proteinüride düzelme, JRA'lılarında sadece 3'ünde düzelme saptanmıştır. On bir lupus nefritli hastada ortalama 22 mg/kg-gün dozda MMF kullanımı aktivite skorunda düzelme, anti-dsDNA ve kompleman düzeylerinde azalma sağlamıştır. Membranöz nefritli 4 hastada böbrek fonksiyonları düzelmiş, proliferatif glomerülo nefritte düzelme oranı daha düşük bulunmuştur. En önemli yan etkileri gastrointestinal sistemde olup, bilinen renal yan etkisi yoktur (1).

**Leflunomid**

*De novo* pirimidin sentezinin geri dönüşümlü inhibi-törü olan immünsupresif bir ilaçtır. Pediatrik romatolojide henüz kullanılmamıştır (1).

**Etanersept**

JRA'lı çocukların üçte birinde NSAID ve metotreksat tedavisine rağmen remisyon elde edilememekte veya yan etkiler nedeni ile tedavi sınırlanmaktadır. Bu durum romatizmal hastalıkların tedavisinde biyolojik yanıtı düzenleyen ilaçları gündeme getirmiştir. İnfliksimab ve etanersept eklem enflamasyonunda temel rol oynayan proenflamatuar bir sitokin olan TNF- $\alpha$ 'ya karşı geliştirilmiş antikor özelliğine sahip iki biyolojik ilaçtır. Çocuklarda etanersept tedavi onayı almıştır. Çok merkezli bir çalışmada, 69 poliartiküler JRA'lı çocukta bu tedavinin iyi tolere edildiği, iki hafta içinde eklem semptomlarında düzelme başladığı ve üç ayın sonunda eklem tutulma oranında %54, ağrıda %60, genel olarak %71-80, akut faz reaktan yanıtında %43-77 oranında azalma olduğu bildirilmektedir. İlaç haftada iki kez, her dozu en fazla 25 mg olmak üzere, 0.4 mg/kg (maksimum 25 mg), dozda verilir. En sık yan etkiler enjeksiyon yerinde eritem, ağrı, şişlik ve üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığında hafif artıştır. Piyelonefrit, selülit, pnömoni gibi ağır enfeksiyon sıklığı erişkin ve çocuklarda %1-3 kadardır (1,22).

**Kaynaklar**

- Milovic DS, Ilowite NT. Treatment of rheumatic diseases in children: special considerations. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:461-482.
- Lovell DJ, Miller ML, Cassidy JT. Treatment of Rheumatic Diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*. WB. Saunders Company, Philadelphia 2000;700-703.
- Fackovcova D, Kristova V, Kriska M. Renal damage induced by the treatment with non-opioid analgesics—theoretical assumption or clinical significance. *Bratisl Lek Listy* 2000;101(8):417-422.
- Elseviers MM, De Broe ME. Analgesic nephropathy: is it caused by multi-analgesic abuse or single substance use? *Drug Saf* 1999;20(1):15-24.
- DeMaria AN, Weir MR. Coxibs-beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(2S):S41-S49.
- National Kidney Foundation paper. *Am J Kidney Dis* 1996;1:162-165.
- Chesney RW, Jones DP. Drug Nephrotoxicity. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WF (eds), *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams Wilkins, Maryland 1999;1067-1078.
- Kovacevic L, Bernstein J, Valentini RP, Imam A, Gupta N, Mattoo TK. Renal papillary necrosis induced by naproxen. *Pediatr Nephrol* 2003;18:826-829.
- Stretch GL, Campbell BJ, Dwarakanath AD, et al. 5-amino salicylic acid absorption and metabolism in ulcerative colitis patients receiving maintenance sulphasalazine, olsalazine or mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Dec;10(6):941-947.
- Calvino J, Romero R, Pintos E, et al. Mesalazine-associated tubulo-interstitial nephritis in inflammatory bowel disease. *Clin Nephrol* 1998 Apr;49(4):265-267.
- Landewe RB, Vergouwen MS, Goei The SG, Van Rijthoven AW, Breedveld FC, Dijkmans BA. Antimalarial drug induced decrease in creatinine clearance. *J Rheumatol* 1995 Jan;22(1):34-37.
- van Jaarsveld CHM, Jahangier ZN, Jacobs JWG, et al. Toxicity of anti-rheumatic drugs in a randomized clinical trial of early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:1374-1382.
- Frey BM, Frey FI. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet* 19:126, 1990.
- Bach JF. The contribution of cyclosporine A to the understanding and treatment of autoimmune diseases. *Transplant Proc* 1999;31:16S-18S.
- Hansen JM, Fogh-Andersen N, Christensen NJ, Strandgaard S. Cyclosporine-induced hypertension and decline in renal function in healthy volunteers. *J Hypertens* 1997;15:319-326.
- Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz I. Cyclosporine-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf* 1999;20:437-449.
- Murray BM, Paller MS, Ferris TF. Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 1985;28:767-774.
- Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases N Engl J Med* 1992;18;326(25):1654-1660.
- Vercauteren SB, Bosmans JL, Elseviers MM, Verpooten GA, De Broe ME. A meta-analysis and morphological review of cyclosporine-induced nephrotoxicity in auto-immune diseases. *Kidney Int* 1998;54(2):536-545.
- Kahan BD, Flechner SM, Lorber MI, Golden D, Conley S, Van Buren CT. Complications of cyclosporine-prednisone immunosuppression in 402 renal allograft recipients exclusively followed at a single center for from one to five years. *Transplantation* 1987;43:197-204.
- Myers BD, Sibley R, Newton I, et al. The long-term course of cyclosporine-associated nephropathy. *Kidney Int* 1988;33:590-600.
- Wargula JC, Lovell DJ. Use of etanercept in children. *Bull Rheum Dis* 2000;49(12):1-4.