

KONVANSİYONEL İMMUNOSUPRESİF TEDAVİYE YANITSIZ PRİMER GLOMERULONEFRİT OLGULARINDA SİKLOSPORİN A TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

THE EFFICACY OF CYCLOSPORIN A TREATMENT IN CASES WITH PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS THAT ARE UNRESPONSIVE TO CONVENTIONAL IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

Mustafa Güllüoğlu, Ediz Dalkılıç*, Kamil Dilek, Mahmut Yavuz, Alpaslan Ersoy,
Yüksel Karakoç*, Güzin Gönüllü, Mehmet Usta, Mustafa Yurtkuran

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, * Romatoloji Bilim Dalı, BURSA

ÖZET

Primer glomerulonefr itlerin patogeneğinde immun sistem aktivasyonu önemli bir rol oynamaktadır ancak bu hastalıkların tedavisinde çeşitli immunsupresifler kullanılmasına rağmen halen etkin bir tedavi modeli yoktur. Bu çalışmada konvansiyonel immunsupresif tedaviye yanıt vermeyen primer glomerulopati olgularında siklosporin A tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 11 Membranöz Glomerulonefrit (MGN), 6 Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS) 4 Membranoproliferatif Glomerulonefrit (MPGN), 4 Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH) toplam 25 olgu alındı. En az altı ay olmak üzere prednizolon, prednizolon + azatioprin ya da prednizolon + siklofosamid tedavisine rağmen persistan proteinüri veya ilerleyici renal fonksiyon kaybı tedaviye dirençli olarak kabul edildi. Bu konvansiyonel tedaviye dirençli olgulara 5 mg/kg siklosporin A + 10 mg prednizolon tedavisi uygulandı. Olguların ilk konservatif immunsupresif tedaviye başlangıç; konvansiyonel tedavi sonu = siklosporin-A tedavisi başlangıcı ve siklosporin-A tedavisi sonundaki üre, kreatinin, kreatinin klirensi, 24 saatlik proteinüri, serum total protein ve albumin seviyeleri karşılaştırıldı. Yedi (% 28) olguda tam remisyon, 9 (% 36) olguda kısmi remisyon ve 9 (% 36) olguda ise siklosporin-A tedavisi sonucunda da tedaviye herhangi bir yanıt alınmadı, 11 MGN olgusunun 7 sinde (%63) komplet veya par siy el yanıt gözlemlendi. Sonuç olarak konvansiyonel tedaviye dirençli primer glomerulonefritlerde siklosporin A 'nın alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Siklosporin A, Primer Glomerulonefrit

SUMMARY

Immune system activation play an important role in the pathogenesis of primary glomerulonephritis. Although various immunosuppressive agents have been used in the treatment of primary glomerulonephritis, still there is not an efficacious therapy model. In this study we aimed to investigate the efficacy of cyclosporin A on primary glomerulonephritis patients who did not respond to conventional immunosuppressive therapy. Eleven Membranous glomerulonephritis (MGN), 6 Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), 4 Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and 4 Minimal change disease (MCD) total 25 patients were studied. Despite the treatment of prednisolone, prednisolone + cyclophosphamide or prednisolone + azathioprine at least for six months, persistence of proteinuria or progressive renal function loss accepted as resistance to therapy. Cyclosporin A 5 mg/kg +10 mg prednisolone was given at least for six months to these conventional therapy resistant patients. We compared urea, creatinine, creatinine clearance, proteinuria, serum total protein and serum albumin levels at the beginning of conventional therapy; at the end of conventional therapy = beginning of cyclosporin A and at the end of cyclosporin A treatment. Seven (%28) patients complete remission, 9 (%36) patients partial remission and 9 (%36) patients considered failure to cyclosporin A treatment. Complete or partial remission was observed in 7 of 11 (%63) MGN patients. These results indicate that; cyclosporin A might be an alternative therapy model for primary glomerulonephritis patients that are resistant to conventional therapy.

Key words: Cyclosporin A, Primary glomerulonephritis

GİRİŞ

Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH), Membranöz Glomerulonefrit (MGN), Membranoproliferatif Glomerulonefrit (MPGN), Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS) gibi glomerulonefritlerin patogeneğinde immun sistem aktivasyonu önemli bir rol oynadığından, bu hastalıkların tedavisinde de uzun süredir immunosupresif ajanlar kullanılmaktadır, ancak çeşitli tedavi seçenekleri denenmesine rağmen bugüne kadar ortaya etkin bir tedavi şeması konamamıştır. Kuvvetli bir immunosupresif ajan olan siklosporin A' da 10 yılı aşkın bir süredir glomerulonefritlerin tedavisinde denenmesine rağmen etkinliği halen net değildir. Birçok yazar siklosporin A'yı glomerulonefritlerin tedavisinde büyük bir ilerleme olarak görürken, bazı yazarlar özellikle nefrotoksik özelliği nedeniyle bu ajana şüpheyle yaklaşmaktadırlar(1). Tedavi seçimindeki bu belirsizlikler nedeniyle biz bu çalışmamızda prednizolon, prednizolon + azatioprin ya da prednizolon + siklofosamid tedavisine yanıtız kabul edilen primer glomerulonefrit olgularında siklosporin A + idame doz prednizolon tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 14 erkek, 11 kadın, toplam 25 primer glomerulopati olgusu alındı, 25 olgu 11 MGN, 6 FSGS, 4 MPGN ve 4 MDH idi. MDH olan 4 olgudan üçü 6 aylık prednizolon takiben prednizolon + sitostatik tedavisine yanıtızdı, bir olgu ise 4 yılda toplam 7 kez nüks ile seyretmişti. Diğer primer glomerulonefrit olguları ise en az 6 ay olmak üzere konvansiyonel immunosupresif tedaviye yanıtız olguları. Tüm bu tedaviye yanıtız olguların mevcut immunosupresif tedavileri sonlandırılarak idame doz prednizolon ile birlikte 5 mg/kg dozda siklosporin A başlandı, bu tedavi en az 6 ay olmak üzere ortalama 16 ay süreyle , siklosporin A serum seviyesi 100-200 ng/ml olacak şekilde uygulandı. Bir olgu regüle edilemeyen hipertansiyon nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Olguların ilk konvansiyonel immunosupresif tedaviye başlangıç, siklosporin A tedavisine başlangıç ve siklosporin A tedavisi sonundaki üre, kreatinin, kreatinin klirensi, 24 saatlik proteinüri, serum total protein ve albumin seviyeleri karşılaştırıldı.

Kreatinin klirensindeki değişikliklerden bağımsız olarak 24 saatlik proteinüri değerinin 0.2 gr altına düşmesi veya kaybolması tam remisyona, mevcut kreatinin klirensinde anlamlı «azalma olmaksızın siklosporin A tedavisi başlangıcındaki proteinüri değerinin % 50'den fazla azalması kısmi remisyona olarak kabul edildi. Proteinüri değerinde değişiklik

olmaması veya artma ya da proteinüride azalma olmasına rağmen renal fonksiyonlarda progresif bozulma tedaviye yanıtızlık olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen toplam 25 olgunun siklosporin A tedavisi sonucunda 7 (% 28) olguda tam remisyona, 9 (% 36) olguda kısmi remisyona gelişirken 9 (% 36) olguda ise siklosporin A tedavisi sonucunda da herhangi bir yanıt alınamadı. Olguların primer glomerulonefrit tiplerine göre siklosporin A tedavisine verdikleri yanıtlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Olguların primer glomerulopati tiplerine göre siklosporin A tedavisine yanıtları

	MGN	FSGS	MPGN	MDH	Toplam
Tam Remisyona	4	2	-	1	7 (% 28)
Kısmi Remisyona	3	2	2	2	9 (% 36)
Tedavi Yanıtız	4	2	2	1	9 (% 36)

Konvansiyonel immunosupresif tedaviye yanıtız 25 olgunun % 64'ü siklosporin A tedavisi sonucunda tam veya kısmi remisyona göstermiştir, ayrı ayrı primer glomerulonefrit tiplerine baktığımızda ise 11 MGN olgusunun 7 sinin (% 63) siklosporin A tedavisine olumlu yanıt verdiğini görmekteyiz.

Tablo 2'de tüm primer glomerulonefrit olgularının, Tablo 3'de ise siklosporin A tedavisine tam veya kısmi remisyona şeklinde yanıt veren olguların ilk tanısı = konvansiyonel immunosupresif tedavi başlangıcı; konvansiyonel immunosupresif tedavi sonu = siklosporin

Tablo 2: Olguların ilk tanısı, konvansiyonel immunosupresif tedavi sonu = siklosporin A başlangıcı ve siklosporin A tedavisi sonundaki renal fonksiyonlar, proteinüri, serum protein ve albumin değerleri

	Tanı=Tedavi Başlangıcı	Siklosporin-A Başlangıcı	Siklosporin-A Sonu
Üre	43±19	43±25	44±28
Kreatinin	1.0±0.3	1.2±1.1	1.5±1.3
Kreatinin Kl.	89±25	88±30	76±25
Proteinüri/24h	6.5±3.8	5.6±3.5	2.8±2.2**
Total Protein	4.7±1.2	5.8±1.1*	6.3±0.9*
Albumin	2.2±0.7	3.1±0.9*	3.7±0.7*

* p<0.05 , **p<0.01

A tedavi başlangıcı ve siklosporin A tedavisi sonundaki üre, kreatinin, kreatinin klirensi, 24 saatlik proteinüri, serum total protein ve albumin değerleri görülmektedir.

Tablo 3: Tedaviye tam ve kısmi remisyon şeklinde yanıt veren olguların ilk tanı, konvansiyonel immunsupresif tedavi sonu=siklosporin A başlangıcı ve siklosporin A tedavi sonundaki renal fonksiyonlar, proteinüri, serum protein ve albumin değerleri

	Tanı=Tedavi Başlangıcı	Siklosporin-A Başlangıcı	Siklosporin-A Sonu
Üre	42±18	40±15	40±19
Kreatinin	0.9±0.3	0.9±0.2	1.0±0.4
Kreatinin Kl.	86±18	87±22	82±25
Proteinüri/24h	4.8±3.1	5.7±4.0	0.9±1.0**
Total Protein	4.9±1.3	6.3±1.1*	6.9±0.8*
Albumin	2.4±1.0	3.4±0.9*	4.2±0.5*

* p<0.05 , **p<0.01

Siklosporin A tedavisine yanıtı olgularda kreatinin klirensinde hemen hemen bir değişiklik olmamasına rağmen proteinüri, serum total protein ve albumin değerlerinde çok belirgin düzelmeler olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

Siklosporin A son 15 yıldır organ transplantasyonlarında yoğun olarak kullanılan ve kullanıma girdikten sonra gerek greft gerekse hasta survisine çok olumlu katkıları olan kuvvetli bir immunsupresif ajandır, immunsupresif etkisini başlıca aktive T lenfositlerden interlökin-2 ve diğer lenfokinlerin salınımını inhibe ederek gösterir(2). Transplantasyondaki kullanımının yanısıra immunsupresif etkisi nedeniyle otoimmün hastalıklar üzerindeki etkinliği konusunda da çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu arada 1982 yılından itibaren glomerulonefritler üzerine etkinliği araştırılmaya başlanmıştır; tavşanlarda akut serum hastalığı, farelerde kronik serum hastalığı nefriti, sistemik lupus eritematozus analogu NZB/W farelerindeki etkinliği ve son olarak farelerdeki Heymann nefritinin gelişimini önleyici veya tedavi edici etkileri gösterilmiştir(3). Daha sonraları diabetik glomerulopati ve Alport sendromu gibi immünolojik olayların çok önemli bir rol üstlenmediği nefrotik sendromlarda da siklosporin A'nın proteinüriyi azaltıcı etkisinin gösterilmesi, siklosporin A'nın immunsupresif etkisinin dışında başka mekanizmaların da rolünü düşündürmüştür(4).

Schrijner ve ark.(5) siklosporin A'nın glomeruler filtrasyon oranındaki azalmadan bağımsız olarak proteinüriyi azalttığını ve bunun ilacın glomerul bazal membran geçirgenliğine direkt etkisiyle olduğunu ileri sürmüşlerdir. Berden ve ark. da benzer olarak siklosporin A'nın proteinüriyi azaltıcı etkisinin hemodinamik bir fenomen olmadığını, bunun glomerul bazal membranin albumine geçirgenliğinin azalmasıyla ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Özetle siklosporin A'nın anti proteinürik etkinliğini; lenfokin sekresyonunun inhibisyonuyla olan immünolojik etki, renal vazokonstriksiyon buna bağlı glomeruler filtrasyon oranındaki azalma ve elektro kimyasal bariyeri etkileyerek glomerul bazal membranın direkt geçirgenliğini azaltarak gösterdiği ileri sürülmektedir(3).

Bizim çalışmamızda da kreatinin klirensi seviyelerinde anlamlı bir azalma olmadığı halde yaklaşık % 65 olgumuzda siklosporin A tedavisi sonundaki proteinüri değerlerinde belirgin azalma ve serum albumin seviyelerinde anlamlı artış saptadık. Bu sonuçlarımız tedaviye tam veya kısmi yanıtı olgularımızda çok daha belirgin idi.

Nefrotik sendromda siklosporin A'nın etkinliği ilk olarak MDH ve FSGS olgularında denenmiştir. MDH % 80 oranında steroida cevaplı olmasına rağmen birçok vaka sık relapslar ve steroida bağımlı bir şekilde seyredebilmektedir, bu şekilde bir seyir sitostatik ajan endikasyonunu gündeme getirmekle birlikte bu ajanların önemli yan etkileri ve tedaviye % 60'ın üzerinde yanıtı olmaları da kullanımlarında sakıncalar doğurmaktadır. Lenfokin sekresyonunu bozarak etkili olduğundan siklosporin A'nın bu alkileyici ajanlardan daha etkili olması beklenmektedir(ö). FSGS'de siklosporin A tedavisinin etkinliği belirsiz olmakla beraber MDH'daki kadar etkili olmadığını söyleyebiliriz. Ponticelli ve ark.(7) 14 FSGS olgusunun 4'ünde komplet, 3'ünde parsiyel remisyon elde ettiklerini bildirmişlerdir. Meyrier ve ark.(6) 46 vakalık serilerinde normal renal fonksiyonların olması ve tedavi öncesi renal biopsi bulgularında interstisyel lezyonların olmaması durumunda steroida yanıtı FSGS olgularında siklosporin A'nın yararlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da steroida bağımlı ve multirelapslarla seyreden 4 MDH'dan 3'ünde siklosporin A'ya olumlu yanıt alınmıştır ve olguların steroid ihtiyacı azalmıştır, bu üç vakadan ikisi erken safhada halen siklosporin A alırken diğer vakada ilaç kesildikten sonra herhangi bir relaps gözlenmemiştir. Altı FSGS olgumuzun ise 4'ünde siklosporin A'ya

remisyon veya kısmi remisyon şeklinde yanıt alınmıştır.

MGN doğal seyrinde % 25-35 spontan remisyon gösterdiğinden tedavisinde immunosupresif ajanların kullanımı halen tartışmalıdır(8-9). Zietse ve ark.(10) steroid ve diğer immunosupresiflere yanıtız 6 olguda siklosporin A kullanmışlar ve proteinüride % 30 azalma saptamışlar ancak ilaç kesildiğinde tüm olgularda relaps gözlemişlerdir.

De Santo ve ark.(11) steroid + klorambusile yanıtız 5 olguda siklosporin A kullanmışlar ve 4. aydan itibaren komplet remisyon gözlemişlerdir. Roskotek ve ark.(12) da 15 vakalık MGN serilerinde siklosporin A'ya 60 olguda olumlu yanıt bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da steroid ve diğer immunosupresif ajanlara yanıtız olgularda tedaviye en net yanıtı MGN grubunda aldık, 11 olgudan 7 sinde (%64) komplet ve parsiyel remisyon gözledik ve aynı dönemdeki kreatinin klirens değerlerinde anlamlı bir azalma olmadı.

MPGN'deki siklosporin A etkinliği üzerine çok kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur, Erbay ve ark.(13) 12 vakalık serilerinde 10 olguda tedaviye olumlu yanıt bildirmişlerdir ancak bu olgular beraberinde 90 gün steroid kullanmışlardır. Siklosporin A'nın MPGN'deki etkisini değerlendirmek için daha ileri çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak siklosporin A'nın, steroid veya steroid + sitostatik ajanlara dirençli primer glomerulonefritlerde özellikle idyopatik nefrotik sendrom ve MGN olgularında alternatif bir tedavi şekli olarak, renal fonksiyonların yakın takibiyle kullanılabilceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Meyrier A, Treatment of nephrotic syndrome with cyclosporin-A. What remains in 1994 ? Nephrology Dial. Transplant (1994) 9:596-98
- 2- Frei U, Taesch S, Niese D. Use of Sandimmun Neoral in renal tansplant patients. Transplantation Proceedings **1994, Vol.26, p2928-31**
- 3- Meyrier A, Antiproteinuric and immunological effects of cyclosporin-A in the treatment of glomerular diseases. Nephrology Dial Transplant Suppl.1 (1992) 80-4
- 4- Callis L, Vila A, Nieto J, Fortuny G. Effect of cyclosporin-A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. Pediatr Nephrol. 1992 6 (2) pi40-4
- 5- Schrijver G, Assmann KJ, Wetzels .IF, Berden .TH. Cyclosporin-A reduces albuminuria in experimental anti-GBM nephritis indepently from changes in GFR. Nephrology Dial Transplant (1995) 10(7) 1149-54
- 6- Meyrier A, Condamin C, Broneer D. Treatment of adult nephrotic syndrome with cyclosporin-A : Minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Clinical Nephrology, Vol 35 (S 1) 1991 p 37-42
- 7- Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A. A randomized trial of cyclosporin in steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int. 1993; 43:1377-84
- 8- Ponticelli C, Passerini P. Conventional treatment of idiopathic nephrotic syndrome and membranous nephropathy in adults. Clinical Nephrology, Vol 35 (S 1) 1991 p 16-21
- 9- Cattran CD. Current status of cyclosporin-A in the treatment of membranous, IgA, membranoproliferative glomerulonephritis. Clinical Nephrology, Vol 35 (S 1) 1991 p 43-47
- 10- Zietse R, Wenting G, Kramer P et al. Effects of cyclosporin-A on glomerular barrier function in the nephrotic syndrome. Clin Sci 1992; 82 : 641-50
- 11- De Santo NG, Capocidasa G, Giordano C. Treatment of idiopathic membranous nephropathy unresponsive to methylprednisolone and chlorambucil with cyclosporin. Am J Nephrol 1987; 7:74
- 12- Rostoker G, Ben Maadi A, Sandreux T et al. Cyclosporin in idiopathic steroid-resistant membranous glomerulonephritis Lancet 1989 p975
- 13- Erbay B, Kartan O, Duman N et al. The effect of cyclosporin in idiopathic nephrotic syndrome resistant to immunosuppressive therapy. Transpl Proc 20 (S 4)1988 :292