

PRİMER MEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERULONEFRİT TEDAVİSİNDE MİKOFENOLAT MOFETİL KULLANIMI: RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME

Aydın TÜRKMEN*, Savaş ÖZTÜRK**, Mine BESLER***, Sevgi ŞAHİN****,
Gülizar MANGA*, Mehmet KÜÇÜK*, Gülistan BAHAT**, Işın KILIÇASLAN*****,
Ergin ARK*

ÖZET

Primer membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) progressif seyirli ve kalıcı remisyon oranı düşük olan bir glomerulonefrittir, erişkinlerde konservatif tedaviye ek olarak standart steroid tedavisi ve birlikte sitotoksik veya siklosporin-A (CsA) gibi diğer immunosupresifler verilebilir. Bu tedavi uygulamalarına rağmen prognozu üzerinde belirgin iyileşmeler sağlanamamıştır. Mikofenolat mofetil (MMF); idiopatik glomeruler hastalıkların tedavisinde potansiyel yeni bir ilaçtır. Bu çalışmada MMF kullanılmış primer MPGN'li hastalarımız retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya 3'ü erkek, 3'ü kadın olmak üzere toplam 6 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalamaları 31.6(18-50) olup, MMF başlanmadan önceki MPGN tanısı süresi ortalama 17.8 (2-70) ay idi. Hastaların dördüne 2x1g MMF başlanırken bir hastaya 2x0.75g/gün, diyabet gelişen bir hastaya ise 2x0.5g/gün dozunda MMF başlandı. Ortalama 8.08 (6.5-10) ay MMF tedavisi verilen hastalardan 5'inde (en erken 1., en geç 9. ayda, ortalama 5. ayda olmak üzere) tam remisyon sağlanırken MMF tedavisinin 6.5 ayında olan bir hastada parsiyel remisyon sağlanmıştır. Hastaların MMF'ye bu kadar müspet yanıt vermesindeki ana mekanizmanın MMF'nin lenfositler üzerindeki immunosupresif etkileri yanında mezangiyal hücre proliferasyonunu ve miyofibroblastta diferansiyasyonunu inhibe edici etkinliğin de önemli rolü olabileceği düşünülmüştür. Tedavi sırasında proteinüri, hiperlipidemi, albumin düzeyi gibi parametrelerde anlamlı düzeltilmelerin 1. aydan itibaren başlamakta olduğu ve anlamlı düzeltilmenin tedavi süresince devam ettiği gözlemlendi. Hastaların serum kreatinin düzeylerinde çalışma süresince önemli farklılık görülmedi ve MMF'ye bağlı oluşabileceği bildirilen gastrointestinal ve miyelosupresif yan etkiler gözlenmedi. Sonuç olarak böbrek fonksiyonları normal olan MPGN'li hastaların tedavisinde düşük doz steroid ile birlikte ya da yalnız başına MMF verilmesi, bu retrospektif çalışmaya göre cesaret verici görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Mikofenolat Mofetil (MMF), Primer membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN), Nefrotik sendrom (NS)

SUMMARY

Mycophenolate mofetil treatment of primary membranoproliferative glomerulonephritis: retrospective analysis. Primary membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is a progressive disease of which permanent remission rate is very low. In adult patients, its treatment consists of mainly standard steroid drugs alone or combined with cytostatic drugs or other immunosuppressive drugs like Cyclosporine-A. Mycophenolate Mofetil (MMF) is a new potential drug in the treatment of primary glomerulonephritis. In our study 6 patients suffering from MPGN (3 women, 3 men) that used MMF were analysed retrospectively; mean age was 31.6(18-50) years, the time of disease before MMF treatment was 17.8(2-70) months. Mycophenolate Mofetil dosages were 1g (twice a day) in 4 patients, 0.75g (twice a day) in one patient and 0.5g (twice a day) in one patient in whom diabetes mellitus developed under steroid treatment. Mean MMF treatment duration was 8.08(6.5-10) months. Complete remission was achieved in 5 patients (the earliest at the first month, the latest in the 9.th month of MMF treatment). In one patient who is at the 6.th month of MMF treatment partial remission was provided. This successful rate of treatment may be attributed to the inhibitory effects of MMF on lymphocytes but also to antiproliferative effects of MMF on glomerular mesangial cells and myofibroblasts. Beginning of the improvement in proteinuria, serum albumin and cholesterol

Mecmuaya geldiği tarih: 14.02.2002

- * İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul
** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul
*** SSK Samatya Hastanesi Nefroloji Bölümü, Samatya, İstanbul
**** SSK Göztepe Hastanesi Nefroloji Bölümü, Göztepe, İstanbul
***** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

levels were seen in the first month of the treatment and continued in the following months. No significant changes in serum creatinine levels were seen in the treatment time and no adverse effects of MMF was recorded. As a result, according to present study, MMF therapy alone or together with steroids to patients with MPGN whose renal functions are normal, seems to be beneficial.

Key words: Mycophenolate mofetil (MMF), Primary membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), Nephrotic syndrome (NS)

GİRİŞ

Primer membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN); nefrotik sendrom (NS) ve hipokomplementemi ile seyreden, progressif seyirli ve kalıcı remisyon oranı düşük olan bir glomerulonefrittir (21). Başlıca iki tipi mevcuttur. Spontan remisyon oranı oldukça düşüktür.

Erişkinlerde tedavi, hastanın klinik tablosuna ve böbrek fonksiyonlarına göre uygulanır, böbrek fonksiyonu normal veya normale yakın olan ve nefrotik düzeyde proteinürisi bulunan hastalara antiagregan ve antikoagulanları da içeren konservatif tedaviye ek olarak, standart steroid tedavisi ve birlikte sitotoksik ilaçlar verilebilir, ancak steroid tedavi de dahil, erişkinlerde yapılan az sayıda çalışmada tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (7,19,21). Son yıllarda idiyopatik glomeruler hastalıkların tedavisinde ek olarak siklosporin-A (CsA) gibi diğer immunosupresifler kullanılmaktadır. Bu tedavi uygulamalarına rağmen özellikle MPGN'nin prognozu üzerinde belirgin iyileşmeler sağlanamamıştır (8,13). Bu sebeple daha etkili ve güvenli, alta yatan akut ve kronik mekanizma üzerine etkili ilaçlara ihtiyaç vardır.

Böbrek alıcılarında reddin önlenmesinde yaygın bir şekilde kullanılmakta olan inozin monofosfat dehidrogenaz (İMD) enziminin spesifik ve reversibl inhibitörü mikofenolat mofetil (MMF); idiyopatik glomeruler hastalıkların tedavisinde potansiyel yeni bir ilaçtır. İnozin monofosfat dehidrogenaz enziminin inhibisyonu, özellikle lenfositler için esansiyel olan purin nükleotid de novo sen-

tezinin durmasına ve dolayısı ile lenfosit proliferasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır (14). Mikofenolat mofetilin, immun cevabı modüle etmesi yanında, adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azalttığı ve T hücrelerinin endotele adhezyonunu, penetrasyonunu ve inflamasyon bölgesine birikmesini azalttığı saptanmıştır (2).

Son yıllarda MMF'nin glomeruler hastalıkların tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Özellikle lupus nefriti modellerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki MMF, hastalığın hem inflamatuvar hem de otoimmun tarafını geriletmekte ve bulguları değiştirmektedir (18,23). Henüz klinik çalışmalar pek fazla olmamakla birlikte MMF'in bu tür hastalıkların tedavisinde yeni bir araç olabileceğini düşündürmektedir.

Burada, tedavisinde MMF kullanılmış olan standart immunsupresif tedavilere yanıtız 6 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Hasta Seçimi: Çalışma kapsamına alınan hastalar İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Nefrotik Sendrom Polikliniği ve SSK İstanbul Hastanesi Nefroloji Polikliniği tarafından izlenen hastalar arasından seçildi. Seçilen hastalarda böbrek biyopsisi ile renal histopatolojinin kanıtlanmış olması, klinik ve laboratuvar verileri ile nefrotik sendrom nedeninin sekonder bir nedene bağlanmamış olması ve tedavilerinin herhangi bir aşamasında MMF tedavisi kullanma koşulu arandı. Yaş sınırlaması olarak 18 yaş alt sınır alınmış, üst sınır konulmamıştır.

Hastaların daha önceden değişik immunosupressif ya da semptomatik tedavilerden kullanmış olmaları, son dönemdeki renal fonksiyonlarının bozuk olması ya da hipertansiyonun bulunması gibi herhangi bir parametre dışlama kriteri olarak kullanılmadı.

Yöntem: Yukarıda adı geçen her iki poliklinikteki hasta kartları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalar içinden klinikte nefrotik sendrom ile prezente olan ve böbrek biyopsisi ile histopatolojik tamları konulmuş ve tedavilerinin herhangi bir döneminde MMF kullanmış olan hastalar seçildi. Sekonder glomeruler hastalığa bağlı nefrotik sendrom gelişenler çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların daha önceden almış oldukları CsA, kortikosteroid gibi ilaçlar kaydedildi. Tüm hastalara düşük doz aspirin ya da dipiridamolden oluşan antiagregan tedaviler verildi.

Başlangıç MMF dozu özel bir durum söz konusu değilse 2x1gr olmak üzere 2gr/gün olarak verilmişti. Tüm hastalar özellikle gastrointestinal yan etkilere karşı uyarıldı. Lökosit sayısı gözönüne alınarak gerekli görüldüğünde MMF dozunda değişiklik yapıldı.

Proteinürinin değerlendirilmesi: Tam (komplet) remisyon; proteinürinin 3 gün arka arkaya 0.2g/gün'den daha az olması, parsiyel remisyon; proteinürinin 3 gün arka arkaya 0.2-

3.5g/gün arasında olması, proteinürinin relapsı; komplet remisyondaki hastalarda, en azından bir hafta boyunca proteinünün 0.2 g/gün'den fazla olması.

Çalışma süresince elde edilen bazal değerler ve MMF tedavisi sonrası 1., 2., 3., 6. ay ve son elde edilen değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatiksel yöntem olarak eşlenmiş T Testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya Temmuz 2000 tarihinden itibaren yukarıda belirtilmiş olan kliniklerde tedavisinde MMF kullanılmış olan 3'ü erkek, 3'ü kadın olmak üzere toplam 6 hasta alınmıştır, hastaların yaş ortalaması; 31.6 (18-50) olup, MMF başlanmadan önceki MPGN tanı süresi ortalaması; 17.8 (2-70)ay (16 yıldır MPGN tanısıyla takip edilen hasta bu ortalamaya dahil edilmedi).

Bu hastaların dördünde HT mevcuttu, tüm hastalar ACEi/ATII-RB almaktaydı, dört hasta lipid düşürücü tedavi ve antiagregan tedavi almaktaydı (Tablo 1). Hastaların ikisi, MMF başlandığında, almakta oldukları steroid tedavisi, yanıtızsız olmaları nedeniyle, kesilmişti, bir hastada ise MMF tedavisi;

Tablo 1. Hasta özellikleri -I-

Hasta Adı	Hasta No	Yaş (yıl)	Cins	Tanı	HT	ACE-İ/ ATII-RB	Anti-lipid Tedavi	Antiag/ Antikoag	Tanı Süresi (ay)	Diğer Tanılar
A.P.	1	28	K	MPGN tip I	+	+	+	+	70	-
K.A.	2	50	K	MPGN tip I	+	+	-	-	16 yıl	Km. Servisit
O.A.	3	18	E	MPGN tip I	-	+	-	-	8	SBP
M.Ö.	4	26	E	MPGN tip I	+	+	+	+	6	-
A.G.	5	38	E	MPGN tip I	+	+	+	+	3	Pul. Emboli, disk hernisi
H.G.	6	30	K	MPGN tip I	-	+	+	+	2	Sekonder DM

• MPGN: Membranoproliferatif glomerulonefrit, HT: Hipertansiyon, ACE-İ: Angiotensin converting enzyme inhibitors, ATII-RB: Angiotensinogen receptor blockers, DM: Diabetes mellitus, Antiag: Antiagregan, Antikoag: Antikoagulan SBP: Spontan bakteriyel peritonit

Tablo 2. Hasta özellikleri -II-

Hasta Adı	Proteinüri (g/gün)					Serum Albumin Düzeyi (g/dl)				
	Bazal	1. ay	3. ay	6. ay	9. ay	Bazal	1. ay	3. ay	6. ay	Bitiş
A.P.	2	2.5	-	0	0	3.5	3.8	-	3.5	3.9
K.A.	8.2	4	5.4	1.5	/	2.9	3.8	3.4	3.3	3.3
O.A.	2.5	0	1	0	0	2.9	-	3.7	4.4	4.0
M.Ö.	5	0	0	0	/	2.8	3.5	-	4.1	4.6
A.G.	5.5	2	2	0.5	0	2.3	3.3	3.4	4.6	4.3
H.G.	10	5	1	0	/	1.7	-	3.4	/	3.5
Ortalama	5.53	2.25	1.88	0.33	0.0	2.7	3.6	3.4	3.9	3.9

"-"işareti olan değerlere ulaşılamamıştır, "/" işareti olan değerler henüz bakılmamıştır.

Tablo 3. Hasta özellikleri -III-

Hasta Adı	Serum Kolesterol Düzeyi (mg/dl)					Ödem*			Serum Kreatinin Düzeyi (mg/dl)**	
	Bazal	1. ay	3. ay	6. ay	Bitiş	Bazal	1. ay	6. ay	Bazal	Bitiş
A.P.	212	165	-	166	151	-	-	-	0.7	0.9
K.A.	244	232	195	200	200	Eser	Eser	Eser	1.5	1.2
O.A.	-	-	161	133	112	-	-	-	0.8	0.8
M.Ö.	548	379	-	201	186	anazarka	-	-	0.9	0.8
A.G.	316	211	215	210	189	anazarka	-	/	4.4	1.9
H.G.	214	-	160	196	/	-	-	/	0.8	1.0
Ortalama	306	246	182	184	167				1.5	1.1

• ödem değerlendirilirken "-" işareti ile belirtilmek istenen ödem olmadığıdır, ödem varlığı pretibiyal bölgeden bakılarak eser ile "++++" arasında değerlendirilmiştir. Eğer ödem ile birlikte asit, perikardiyal veya plevral efüzyon mevcutsa tablo "anazarka ödem" olarak isimlendirilmiştir. **Bazal Kreatinin: $1,5 \pm 1,4(0,6-4,4)$ mg/dl, Bitiş kreatinin: $1,1 \pm 0,4(0,8-1,9)$ mg/dl, p değeri: 0.512

steroid tedavisi altında diyet ve oral antidiyabetik ilaç tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan hiperglisemileri gelişmesi ve bu nedenle MMF'nin steroid doz azaltıcı etkisinden yararlanılması amacıyla tedavinin 2. ayında (steroid dozu 64mg'dan 32mg/gün'e inildi) başlandı. Diğer üç hastanın ikisi, CsA'ya yanıtız, bir hasta ise steroide yanıtız idi. Hastaların dördüne 2x1g MMF başlanırken bir hastaya 2x0.75g/gün, diyabet gelişen bir hastaya ise 2x0.5g/gün dozunda MMF başlandı.

Ortalama 8.08 (6.5-10) ay MMF tedavisi verilen hastalardan 5'inde (en erken 1., en geç

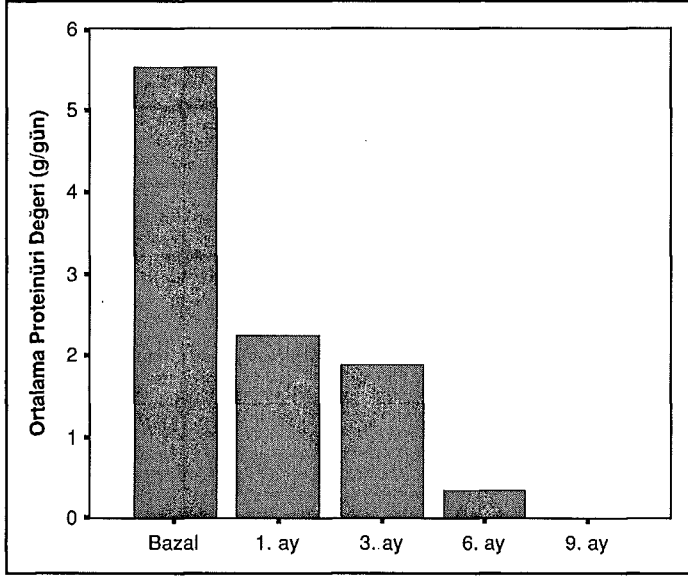
9. ayda, ortalama 5. ayda olmak üzere) tam remisyon saptanırken MMF tedavisinin 6.5 ayında olan bir hastada parsiyel remisyon sağlanmıştır.

Hastaların yukarıda değinilen değerleri tablo-2 ve 3'de verilmiştir, ayrıca proteinüri, serum kolesterol ve albumin değerlerinin ortalamalarının seyri şekil 1, 2 ve 3'de grafik olarak gösterilmiştir.

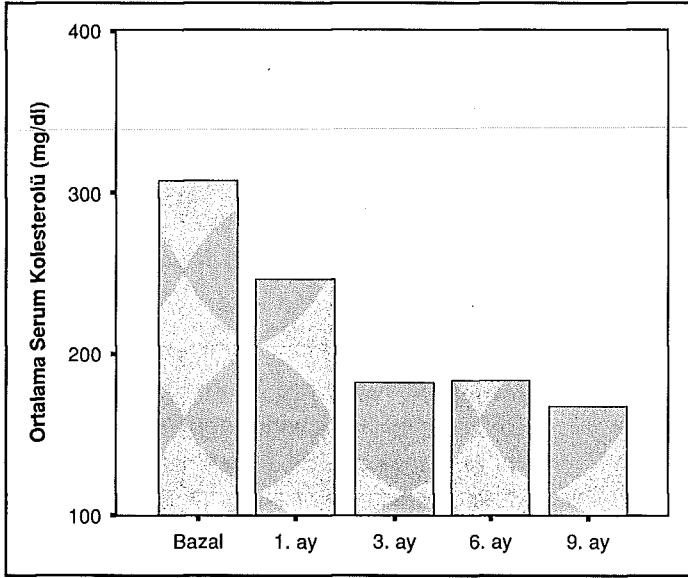
TARTIŞMA

Primer membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN); progressif seyirli ve kalıcı re-

Şekil 1. Proteinürinin seyri



Şekil 2. Serum kolesterol düzeyi ortalamasının seyri



misyon oranı düşük olan bir glomerulonefrittir (21). Tip I'in 10 yıllık renal sağkalımı %40-65 arası iken tip II'nin prognozu daha kötüdür (3,6,22).

Ayrıca MPGN'nin NS ile prezente olması, HT varlığı, renal yetersizlik ve biyopside kresentlerin varlığının kötü prognoza işaret ettiği bilinmektedir (6,11).

Son yıllarda MPGN'nin tedavisinde steroidler ve/veya sitostatiklerle birlikte, henüz et-

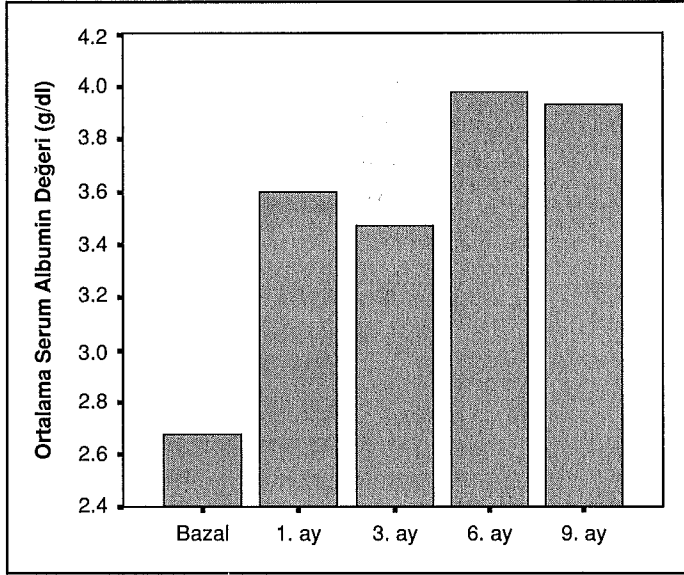
kinliği randomize ve kontrollü çalışmalar ile ortaya konmamış olan, siklosporin-A (CsA) gibi diğer immunosupresifler kullanılmaktadır. Ancak bu uygulamalara rağmen MPGN'nin prognozu üzerinde belirgin iyileşmeler sağlanamamıştır (8,13).

Mikofenolik asidin, hem T ve B lenfositlerine karşı olan anti-proliferatif etkinliği, hem de hayvan modellerinde gösterilen mezangiyal hücre proliferasyonunu uyarı durumunda bile inhibe edici etkinliği, bu ilacın immun sistem aktivasyonu ile gerçekleşen primer glomeruler hastalıklar için kullanılabilirliği fikrini doğurmuştur. Aynı etki mekanizmasına sahip olan ve yine bir İMDH enzim inhibitörü olan azathiopurin de uzun süreler başarı ile glomerulonefritlerin tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (3).

Literatürde özellikle diffüz lupus nefritli olgularda tedaviye direnç ve relaps durumlarında uygulanan MMF tedavilerinden olumlu yanıtlar alınmış görünmektedir (9,12). Çalışmamızda daha önce uygulanmış olan steroid veya CsA tedavilerine yanıt vermeyen 3'ü erkek 3'ü kadın 6 hastaya ortalama 8.08 ay süre ile 1-2g/gün dozunda MMF

uygulanmıştır. Hastalardan 5 tanesi halen MMF tedavisinin almaya devam etmektedir, bir hasta ise (4 nolu hasta) MMF tedavisinin kesilmesinden sonraki 3 ayında olup halen remisyondadır. Hastaların fizik muayene, kan biyokimyası ve 24 saatlik proteinüri bulgularına göre yapılan değerlendirmede 5 hastada tam remisyon ve bir hastada ise kısmi remisyon saptanmıştır. Vaka sayısının çok az olmasına rağmen sonuçlar oldukça olumlu görünmektedir.

Şekil 3. Serum albumin düzeyi ortalamasının seyri



Hastalar bireysel olarak incelendiğinde en göze çarpan sonuç 2 nolu, 16 yıldır MPGN tanısıyla izlenen hipertansif hastada alınmıştır. Bu hastanın MMF tedavisi başlandığında nefrotik sınırı geçen proteinürisi, tedavi altında 1.5g/güne kadar gerilemiş, serum albumin ve kolesterol düzeyi, kreatinin değeri normal sınırlara inmiştir, hasta halen tedavinin nispeten erken sayılabilecek bir dönemindedir (6.5. ay). Diğer anlamlı bir düzelme ise 5 nolu hastada elde edilmiştir. Bu hastamız steroid tedavisini kabul etmemiş, bu nedenle, verilen 3 aylık CsA tedavisi altında anazarka ödemeine ek olarak kreatinin değeri 4mg/dl'nin üzerine çıkmıştır, sonuçta, MMF tedavisi başlanmış ve bu tedavi ile hastada belirgin klinik ve biyöşimik toparlanma gözlenmiştir; hasta tedavinin yaklaşık 9. ayında tam remisyona girmiştir ve halen MMF tedavisine devam etmektedir.

Deneyisel modellerde mikofenolik asitin mezangiyal hücre proliferasyonunu ve miyofibroblastta diferansiyasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (16,24). Hastaların MMF'ye bu kadar müspet yanıt vermesindeki ana mekanizmanın MMF'nin lenfositler üzerindeki immunosupressif etkileri yanında bu antip-

roliferatif etkinliğin de önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Öte yandan MMF, bugüne kadar kimi glomerulonefritlerin tedavisinde denenmiş olmasına karşın henüz MPGN'de kullanımına ilişkin bir literatür bilgisine ulaşılamamıştır.

Serimizdeki başarı şansını etkileyen önemli etmenlerden birisi de hastaların biyopsilerindeki histopatolojik verilerin özellikle interstisyel fibroz gibi irreversibl değişikliklerin gözlemlendiği hastaların bu tedavi kapsamı dışında tutulmasıdır. Ancak hastalarımızın almış ya da almakta oldukları nefrotik sendromun semptomatik

tedavisine yönelik ilaçların da bu sonuçlarda katkısı olabileceğini belirtmeliyiz. Hastaların standart tedavilerinde MMF'nin başlanması sonrası özellikle bir değişiklik yapılmamış, gerekli görüldüğünde bu ilaçlarda uygun modifikasyonlar yapılmıştır. Dolayısı ile nefrotik sendromun tedavi başarısı olarak nitelediğimiz proteinürinin azalması, serum lipid düzeylerinin azalması gibi parametrelerde kullanılmış olan bu ajanların katkısı da yadsınamaz.

Hastalarımızdaki proteinüri, hiperlipidemi gibi parametrelerin tedaviden nasıl etkilendiğini tartışmak gerekirse bazı çarpıcı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Şekil 1, 2, 3'de de kolayca izlenebileceği gibi MMF tedavisi sonrası proteinürideki anlamlı düzelmelerin 1. aydan itibaren başlamakta olduğu ve anlamlı düzelmelerin tedavi süresince devam ettiği gözlemlendi. Proteinüri değerlerine benzer şekilde serum albumin düzeylerinde de anlamlı artışlar tedavinin etkinliğini belgeleyen bir diğer bulgu olarak saptandı.

Tam yanıt olarak değerlendirdiğimiz proteinürinin negatif çıkması baz alınarak hastalar değerlendirildiğinde 1 ila 9 ay arasında tam yanıt alındığı görülmektedir. Bu noktadan hareketle tam yanıt için MMF tedavisinin

uzun tutulması, tercihen 9 aya kadar uzatılması yararlı olacaktır düşüncesi doğdu.

Bu bulgular ışığında tedavi süresine ilişkin yorum yapabilmek oldukça zor görünmektedir. Biz yaklaşım olarak tedaviye tam yanıtli hastalarımızda tam doz tedaviyi 1 sene sürdürmeye çalıştık. Tedavi sonlanmasından 3 ay sonra tam yanıtli 1 hasta hala remisyonunda izlenmektedir. Briggs ve arkadaşlarının bildirdiği farklı histolojik tanıları olan glomerulonefritli 8 hastanın 2'sinde tedavinin sonlanması sonrasında 1. ayda relapsla karşılaşmış ve bu hastalara tekrar MMF başlandırıldığında ise hastaların parsiyel yanıt verdiği gözlenmiştir (4,5).

Birlikte kullanılmaları durumunda bazı ilaçlarla olumsuz interaksyona girdiği bilinen HMG-KoA enzim inhibitörlerinin MMF'le birlikte kullanıldıklarında herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Çalışma süresince renal fonksiyonların göstergesi olarak serum kreatinin düzeyleri izlendi. Başlangıçta yalnızca bir hastada serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl üzerindedi. Diğer hastaların serum kreatinin düzeyleri çalışma süresince önemli farklılık göstermedi. İzlem süresi çok uzun olmasa da renal fonksiyon bozukluğunda olumsuza doğru bir gidişin izlenmemesi MMF adına olumlu bir puan olarak belirdi.

Özellikle organ transplantasyonlu hastalar-daki büyük serilerle yapılan çalışmalarda MMF'in en önemli iki yan etkisi gastrointestinal yan etki ve miyelosupresyon yapıcı etkisidir (9,15). Serimizdeki hastalarda ise bu yan etkilere ilacı bıraktıracak şiddette rastlanmamıştır. Özellikle ilk ay yapılan sık aralıklı hemogram takibi ile ciddi sitopenilerle hiç karşılaşmamıştır. Literatüre baktığımızda Briggs'in lupus nefritli hastalarında izlenen ciddi yan etkilerle serimizdeki sayının fazla olmasına karşın karşılaşılması SLE'nin yarattığı daha güçlü ve sistemik immunosupresyona bağlanabilir. Bu seride

hasta için mortaliteye neden olabilecek EBV (+) lenfoma ve hepatik fonksiyon bozukluğu ve nötropeniler bildirilmişti (4,5).

Çalışmamızın otokritiğini yaptığımızda, çalışmanın en önemli eleştirel noktası retrospektif oluşu, histolojik bulguların analizinin yapılamamış olması ve kontrol grubu içermemesi olarak görünmektedir.

Daha önce de değinildiği üzere, böbrek fonksiyonları normal olan ve NS ile prezente olan MPGN'li hastaların tedavi edilip edilmemesi konusunda fikir birliği yoktur. Ancak özellikle proliferasyonla giden konvansiyonel tedaviye dirençli glomerulonefrit olgularında düşük doz steroid ile birlikte ya da yalnız başına MMF tedavisi bu retrospektif çalışma sonuçlarına göre cesaret verici görünmektedir.

Sonuç olarak MMF'nin MPGN'deki etkinliği dikkate değer bir bulgudur ve bu konu üzerinde daha geniş çaplı kontrollü ve prospektif araştırmalar yapılması gerekli görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Badid C, Vincent M, et al: Mycophenolate mofetil reduces interstitial myofibroblast infiltration and collagen III deposite. *Kidney Int.*, 58:51(2000).
2. Blaheta RA, Leckel K, et al: Inhibition of endothelial receptor expression and of T-cell ligand activity by mycophenolate mofetil. *Transpl. Immunol.*, 6:251 (1998).
3. Faik RJ, Jennette JC, Nachman PH: Primary Glomerular Disease, Brenner and Rector's *The Kidney*, Sixth Edition, (2000) s.1272.
4. Briggs WA, Choi MJ, et al: Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am. J. Kidney Dis.* 31:213 (1998).
5. Briggs WA, Choi MJ, et al: Follow-up on mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am. J. Kidney Dis.* 31:898 (1998).
6. Cameron JS, Turner DR: Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med.*, 74: 175 (1983)
7. Cattran DC Cardella CJ: Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 27: 436 (1985)
8. Cattran DC: Current status of cyclosporin A in the treatment of membranous, IgA and membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol.*, (1991) S: 43.

9. Chan TM, Li F, et al: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 343:1156 (2000).
10. Corna D, Morigi M, Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney int.*, 51:1583 (1997)
11. D'Amico G: Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis.*, 20: 315 (1992).
12. Dooley MA, Cosio FG, et al: Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 10:833 (1999).
13. Erbay B, Karatan O, et al: The effect of cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome resistant to immunosuppressive therapy. *Transplant. Proc.*, 20:292 (1988).
14. Eugui Almquist SJ, Muller CD, et al: Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand. J. Immunol.*, 33: 161 (1991).
15. Fulton B, Markham A, Focus on Mycophenolate Mofetil. *Drugs*, 51:278 (1996).
16. Gregory CR: Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation*, 59: 655 (1995).
17. Jayne D, Non-transplant uses of Mycophenolate Mofetil. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 8:563 (1999).
18. Jonsson CA, Svensson L: Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus (SLE)-prone MRLlpr/lpr mice. *Clin. Exp. Immunol.* 116:534 (1999).
19. Orłowski T, Rancewicz Z: Long-term immunosuppressive therapy of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Klin Wochenschr.* 66:1019 (1988).
20. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Lancet*, 345:1321 (1995).
21. Ponticelli C, Richard JG: Treatment of Primary Glomerulonephritis. Clinical Nephrology Series, Oxford University Press, 1997.
22. Schmitt H, Bohle A: Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type I. Significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases. *Nephron*, 55: 242 (1990).
23. Van Bruggen MC, Walgreen B: Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 9:1407 (1998).
24. Ziswiler R, Steinmann-Niggli K: Mycophenolic acid: a new approach to the therapy of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 9:2055 (1998).