

GLOMERÜLER HASTALIKLARDA GÜNCEL İMMUNOSUPRESSİF TEDAVİ

Dr. Kayser ÇAĞLAR

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Primer glomerülonefritlerde immünosupressif tedavi konusunda pek çok çalışma yapılmış olmasına ve zaman zaman tedavi rehberleri hazırlanmış olmasına karşın kesin bir görüş birliği henüz sağlanamamıştır. Etyolojik faktörlerin açığa çıkmamış olması bunda önemli bir faktördür. Büyük hasta grupları ile yapılmış randomize kontrollü çalışmaların sayısının yetersiz oluşu, hasta gruplarının homojen olmaması ve immünosupressif tedavilerin yan etkileri nedeniyle farklı merkezler farklı tedavi protokolleri uygulamaktadırlar. İmmünosupressif tedavinin ciddi yan etkileri olduğu dikkate alınacak olursa bu tedavilerin hangi hastalara, hangi ajanlarla, hangi dozda ve ne kadar süreyle verileceği halen tartışma konusudur. Göz önünde tutulması gereken diğer bir nokta da tedavi rehberlerinin ancak bazı prensipleri verebileceği, buna karşın tedavi kararının her hastaya göre bireysel olarak ele alınması gerektiğidir. Önerilen tedavi kılavuzlarında kısa bir süre sonra önemli değişikliklerin yapılabildiği unutulmamalıdır.

IgA Nefropatisi

IgA Nefropatisi primer glomerülonefritlerin en sık görülen nedenidir. Eskiden benign gidişli olduğunun düşünülmesine karşın hastaların 10 yılda %15'inde, 20 yılda da %30-40'ında son dönem böbrek yetmezliğinin geliştiği gösterilmiştir. Hastalığın ilerleyici olabileceğini gösteren çeşitli klinik, histolojik ve genetik faktörler ileri sürülmektedir. Tanı sırasında kreatinin değerinin yüksek olması, tanı sırasında ve sonraki izlem sürecinde proteinürinin şiddetli olması ve kan basıncının yüksek olması olumsuz faktörlerdir. Histolojik olarak da tubuler atrofi, interstisyel fibrozis ve glomerüler skleroz olumsuz göstergelerdir. Hastalığın ilerleyişinin bazı HLA grupları ve ACE genotipi ile ilgili olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmişse de sonraki çalışmalar bunu desteklememiştir.

Renal fonksiyonları normal olan, proteinürisi bulunmayan veya 1 gram/günden az olan, kan basıncı normal sınırlarda bulunan ve biyopsi örneğinde minimal lezyonları bulunan hastalarda prognoz iyidir ve

bu hastalarda periyodik izlem yeterlidir. ACE inhibitörlerinin glomerül içi basıncı azaltarak ve glomerüllerin selektivitesini düzelterek proteinüriyi azalttıklarının gösterilmesi nedeniyle proteinürisi olan hastalarda kan basıncı ve renal fonksiyonların normal olması durumunda dahi kullanılması önerilmektedir.

Hangi hastalarda immünosupressiv tedavi uygulanmalıdır? Çeşitli kontrollü ve kontrolsüz çalışmalar glomerüler filtrasyon hızı normal olan ve proteinürisi nefrotik düzeyin altında olan olgularda steroid tedavisinin proteinüriyi azalttığını göstermiştir. Renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda da steroid tedavisinin sitotoksik tedavi ile birlikte kullanılmasının proteinürinin derecesini azalttığı ve renal süviyi uzattığı rapor edilmiştir. Ancak bu önerilerin daha fazla sayıda hastada yapılacak çalışmalar ile desteklenmesi gerekli görülmektedir. Hafif düzeyde ve yavaş ilerleyen IgA nefropatisinde steroidlerin kullanımı tartışmalıdır ve yarar/zarar oranı göz önüne alınmalıdır. Bunların dışında, kortikosteroidlerin mutlak endikasyonunun olduğu iki klinik tablo bulunmaktadır: 1) Nefrotik sendromu bulunan ve ışık mikroskopisinde minimal değişiklikler ve elektron mikroskopisinde glomerüler epitel hücrelerinde foot süreçlerinde füzyon saptanan hastalar 2) Histolojik olarak kresentik formasyon saptanan hızlı ilerleyen glomerülonefriti bulunan hastalar. Bu hasta gruplarında tedaviye yanıt alınamaması durumunda tedaviye sitotoksik tedavi eklenmesi düşünülmelidir.

IgA nefropatisinin tedavisinde siklosporin kullanımı ile ilgili olarak yapılmış çalışmalar henüz yetersizdir. Bu çalışmalarda da plazma kreatinin düzeylerinin tedavi edilmeyen gruba göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda primer glomerülonefritlerde de kullanılmaya başlayan MMF'nin bazı hastalarda olumlu etkisinin gösterilmesine karşın, yüksek riskli hasta grubunda yapılan prospektif kontrollü bir çalışmada MMF'nin konserve tedaviye göre 3 yıllık bir süreçte renal hastalığın progresyonuna olumlu etki yapmadığı rapor edilmiştir.

Membranöz glomerülonefrit

Membranöz nefropati erişkinlere nefrotik sendromun en önemli nedenlerindedir. Primer olarak ortaya çıkabildiği gibi bazı hastalıklara sekonder olarak da görülebilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişme insidensi 10 yılda %35 olarak rapor edilmektedir. Bu hasta grubunda %15-20 olguda spontan remisyon ve %25-40 olguda da kısmi remisyon gelişebildiğinden immunosupresif tedavi ilerleyici böbrek hastalığı olanlarda ve semptomatik nefrotik sendromu olanlarda düşünülmelidir.

Kortikosteroidlerin idiopatik membranöz glomerülonefrit üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Son çalışmalarda tek başlarına kullanılmaları durumunda etkili olmadıkları gösterilmiştir. Ancak, steroid tedavisinin sitotoksik tedavi ile birlikte kullanılması durumunda önemli oranda faydalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ponticelli'nin çok bilinen çalışmasında bu kombinasyon ile tedavi edilen hastaların plasebo grubuna göre tam veya kısmi remisyona daha fazla girdikleri gösterilmiştir. Aylık dönüşümlerle toplam 6 ay steroid ve klorambusil (veya siklofosfamid), düşük doz siklofosfamid ile birlikte gün aşırı kortikosteroid ve 6 ay siklofosfamid ile birlikte warfarin ve dipiridamol tedavisi bu hastalarda önerilen bazı protokollerdir. İlerleyici renal hasarın oluşmasından sonra yapılan tedavinin etkinliği tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada total protein atılımı > 11g/gün olan ve plazma kreatinin düzeyi >2.3 mg/dl olan hastalarda prednison veya prednison ve siklofosfamid kombinasyonunun faydalı olamadığı belirtilmektedir. Bu nedenle ilerlemiş hastalıkta sitotoksik tedaviden yararlanma olasılığının düşük olduğu unutulmamalıdır.

Günümüzde siklosporinin membranöz glomerülonefritte giderek daha fazla oranda kullanılmaktadır. Steroide dirençli hastalarda proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir. Siklosporinin proteinüriyi azaltıcı etkisi 2-4 haftalarda ortaya çıkmaktadır. Sitotoksik tedaviye yanıt alınamayan hastalarda kullanılması, hatta sitotoksik tedavinin yerine siklosporinin tercih edilebileceği ileri sürülmektedir.

Fokal Segmental Glomeruloskleroz

Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) primer veya sekonder olarak ortaya çıkabilen, progressiv seyirli bir glomerüler hastalıktır. Persistan nefrotik sendromlu olguların yaklaşık %50'si 5-10 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliğine erişmektedirler. Hastaların bir kısmı ise daha malign bir gidişle 2-3 yıl içerisinde son döneme ulaşmaktadırlar. Ağır proteinüri, tanı sırasın-

ında kreatinin düzeyinin yüksek olması ve histolojik olarak interstisyel fibrozisin bulunması renal yetmezliğe gidiş yönünden olumsuz göstergelerdir. Buna karşın, proteinürinin spontan (az bir hasta grubunda söz konusu olmaktadır) veya tedavi ile azaltılması bu kötü gidiş üzerine olumlu etkide bulunmaktadır. Hastalar genellikle nefrotik sendrom ile başvurmalarına karşın yaklaşık %20 olgu nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ile başvurumaktadırlar.

Proteinüri düzeyi 2 g/gün'ün altında olan semptomuz hastalarda spesifik bir tedavi önerilmemektedir. Bu hastalarda kan basıncı kontrolü, ACE inhibitörü veya angiotensin II reseptör antagonisti uygulaması ve periyodik izlem yeterlidir.

Primer FSGS'li hastalarda steroid uygulaması ile ilgili ilk çalışmalar çok umut verici olmamış ve hastaların %20'sinden az bir kısmında tam remisyon gözlenmiştir. Sonraki çalışmalarda ise steroid tedavisinin süresinin uzatılması durumunda remisyona giren hastaların oranının arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmalarda yüksek doz prednison uygulaması ile remisyona girme süresinin ortalama 3-4 ay olduğunu göstermiştir. Bazı merkezler prednisonun 2 mg/kg/gün dozunda gün aşırı verilmesini önermektedirler, ancak bu yaklaşımın genç hastalarda remisyon oranını düşürdüğü yaşlı hastalarda ise iyi sonuç verdiği belirtilmektedir. Prednison remisyon elde edildikten sonra aynı dozda 1-2 hafta daha sürdürülmeli ve daha sonra doz tedrici olarak azaltılmalıdır. Prednison tedavisi ile 16 haftada proteinüride halen azalma olmaması steroide direnç olarak kabul edilmektedir. Bazı hastalar steroid tedavisini tolere edememekte, bazılarında ise tedavi sonrasında relaps gelişmektedir. Relapsların steroid ile tedavisi ise steroid toksisitesini artırmaktadır. Renal biyopsi örneğinde ciddi tubulointerstisyel hasarın bulunması, kreatinin değerinin yüksek olması ve glomerüler epitel hücrelerle ilişkili bazı proteinlere ait (podocin vb.) mutasyonların bulunması steroid direncinin habercisidirler.

Sık relaps gösteren veya steroide bağımlı olan hastalarda sitotoksik tedavi veya siklosporin kullanılabilir. Bu grup hastalarda siklofosfamidin 2mg/kg/gün dozunda 2-3 ay süre ile uygulanmasının %75'e varan oranda remisyon sağladığı ileri sürülmektedir. Ancak steroide dirençli olgularda siklofosfamidin etkisi belirgin derecede daha azdır. Siklosporin ise steroide bağımlı hastalarda ve daha az olarak da dirençli olan hastalarda etkili gibi görünmektedir. Özellikle kreatinin düzeyi ve kan basıncı normal sınırlarda bulunan has-

talarda daha etkili olmaktadır. Hastaların çoğunda tedavinin başlangıcından sonraki 2 hafta-2 ay arasında yanıt alınmakta olup 4-6 ayda yanıt alınmamışsa siklosporine dirençli kabul edilmelidirler. Siklosporin tedavisinin kesilmesinden sonra ise relaps oranı yüksektir. Tacrolimus ve MMF kullanımı ile ilgili raporlar henüz sayıca küçük ve yeterli bilgi vermekten uzaktır. Bu tedavilere yanıt vermeyen olgularda plazmaferez veya LDL-aferezisinin koruyucu olarak uygulanması düşünülmelidir.

Minimal değişiklikli hastalık

Minimal değişiklikli hastalık (MDH) erişkinlerde görülen nefrotik sendromlu olguların %15-25'ini oluşturmaktadır. Hastalık tipik olarak ani başlangıçlı nefrotik sendrom ile kendini gösterir.

MDH'da başlangıç tedavisi oral prednizonun günde 1 mg/kg dozunda 8-16 hafta süreyle verilmesidir. Erişkinlerde kortikosteroidlere yanıt çocuklardan daha yavaş geliştiğinden tedavi süresinin çocuklara göre daha uzun tutulması gerektiği belirtilmektedir. Hasta tedavi süresi içinde remisyon girmişse bu doz 1 hafta daha sürdürülmeli ve bu aşamadan sonra uygulama gün aşırı olarak 4-6 hafta devam ettirilmeli ve tedricen azaltılmalıdır. Eğer 8. haftada hiç yanıt yoksa tedavi süresinin uzatılmasıyla yanıt alınması olasılığının düşük olduğu kabul edilmektedir. İlk tedaviden sonra relaps gelişmesi durumunda yeniden steroid tedavisi denenmelidir. Prednizon tedavisinin azaltılması sırasında relaps gelişmesi durumunda steroid bağımlılığı söz konusudur.

Sık relaps gösterenler ve steroid bağımlı durumda olanlarda alkilleyici ajanlar, siklosporin, MMF veya levamizol diğer tedavi seçenekleridir. Bu amaçla siklofosfamid 2 mg/kg/gün dozunda 8-12 hafta kullanılabilir. Siklofosfamidin kemik iliği supresyonu, gonadal

disfonksiyon, infeksiyon, hemorajik sistit gibi yan etkilerinin olduğu ve malignite riskini artırdığı unutulmamalıdır. Klorambusilin siklofosfamide üstünlüğü gösterilememiştir ve daha toksik bir ajandır. MMF'nin sık relaps gösteren ve dirençli olgularda etkili olduğunu gösteren anekdotal çalışmalar varsa da henüz yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Diğer bir tedavi alternatifi siklosporindir. Bu hastalarda %70-90 oranında remisyon sağladığını ileri süren çalışmalar vardır. 4-6 mg/kg/gün dozunda önerilmekte olup steroid dirençli olgularda başarı şansı daha düşüktür. En büyük dezavantajı tedavinin sonlandırılmasından sonra ilk 6 ayda relaps riskinin yüksek oluşudur. Ancak, steroid tedavisi sırasında sık relaps gösteren, steroid dirençli olan veya kontrendikasyonu olan ve siklofosfamid kullanamayan hastalarda önemli bir alternatiftir. Bir immunomodülatör olan levamizolün de steroid bağımlı hastalarda olumlu etki gösterdiğini ileri süren çalışmalar mevcuttur.

Membranoproliferatif glomerülonefrit

MPGN dolaşan immun komplekslerin glomerülde birikmesi veya in situ oluşması sonucunda ortaya çıkan ve nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom veya asemptomatik idrar bozukluğu şeklinde kendini gösteren bir glomerüler hastalıktır. Etkili bir tedavi uygulanmazsa hastaların %50'si 10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine erişmektedirler.

İdiopatik MPGN'nin optimal tedavisi henüz belirlenmemiştir. Proteinürisi nefrotik düzeyde olmayan hastalarda spesifik bir tedavi önerilmemektedir. Bu hastalarda ACE inhibitörü veya AT II blokörü verilmelidir. Nefrotik olgularda ise HCV infeksiyonu ekarte edildikten sonra kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Bunun yanı sıra bir retrospektif incelemede sitotoksik ajan ve steroid kombinasyonunun yalnızca steroid uygulamasına göre daha etkili olduğu ileri sürülmektedir.