

Çocukluk Çağı Steroid - Bağımlı İdiopatik Nefrotik Sendrom Tedavisi

TREATMENT OF STEROID-DEPENDENT IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDHOOD

Dr. Mustafa BAK,^a Dr. Özer UYSAL,^a Dr. Erkin SERDAROĞLU^a

^aDr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

Özet

İdiopatik nefrotik sendromun klasik tedavisi steroidlerdir. Steroide yanıtı nefrotik sendrom, hastaların bir çoğunda tekrarlamalar ile seyredir. İlk tedaviye %90 oranında yanıt alınmasına rağmen bu hastalarda hastalığın tekrarlama oranı %80-90'dır ve bunların %25-43'ü sık tekrarlamalar gösterir. Sık tekrarlamalar gösteren hastaların da yaklaşık yarısı steroid bağımlı hale gelmektedir. Steroide bağımlı nefrotik sendrom tedavisinde düşük doz prednisolonun uzun süreli kullanımı ilk seçenektir. Steroid bağımlı nefrotik sendromlu çocuklar steroidlerin uzun süreli kullanımı nedeni ile steroid toksisitesi riski altındadır. Steroid tedavisi başarısız olduğunda veya kabul edilemez steroid yan etkileri görüldüğünde alternatif tedavilerin kullanılması göz önünde bulundurulmalıdır. İmmunomodulator bir ajan olan levamisol ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Kabul edilemez steroid yan etkileri görüldüğünde veya diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda siklofosfamid gibi alkilleyici ajanlar kullanılabilir. Siklosporin A, steroid azaltıcı etkisi ile birlikte nefrotoksite yakından izlenerek kullanılması yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Steroid bağımlı nefrotik sendrom, çocukluk çağı, tedavi

Abstract

Classic treatment option of idiopathic nephrotic syndrome is steroids. Relapses occur in the most of patients with steroid sensitive nephrotic syndrome. Although nephrotic syndrome in childhood responds steroid treatment in 90% of patients, 80-90% of patients relapsed in follow-up and 25-43% of patients become frequent relapser which half of progresses to steroid dependence. Long term use of low dose prednisolone is the first treatment option for steroid dependent nephrotic syndrome. Children with steroid dependent nephrotic syndrome are under risk of steroid toxicity with long term use of steroids. Alternative treatment options must be considered for treatment options when low dose steroids fails or unacceptable steroid adverse events occur. Successful treatment with levamisole which was immunomodulatory agent reported in literature. Alkylating agents such as cyclophosphamide may be used when the other treatments failed or unacceptable steroid toxicity occurs. Cyclosporin A may be useful for steroid sparing effect with close follow-up nephrotoxicity.

Key Words: Steroid dependent nephrotic syndrome, childhood, treatment

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:59-65

Nefrotik sendrom (NS), masif proteinüri, ödem, hipoproteinemi, hiperkoles-terolemi ve hiperlipidemi ile karakterize- dir. NS insidansı 16 yaşından küçük her 100.000 çocukta yılda 2 ile 7 arasında bildirilmektedir. Kümülatif prevalansın ise 100.000 çocukta 15.7 olduğu tahmin edilmektedir.¹ NS, tekrarlayıcı bir

hastalık olması, uzun süreli izlem gerektirmesi ve son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski nedeni ile çocuk nefroloji pratiğinde önemli yer tutmaktadır.

İdiopatik NS tedaviye verdiği yanıtı göre 2 gruba ayrılır; 1) Steroide yanıtı NS; steroid tedavisi ile, 4-6 hafta içinde remisyona sağlanması, 2) Steroide dirençli NS; 60 mg/m²/gün dozda, 4-6 hafta süreyle steroid kullanımına rağmen remisyona sağlanamamasıdır. Steroide yanıtı NS tekrarlama sıklığına bağlı olarak International Study of Kidney Disease in Children'e (ISKDC) göre 4 gruba ayrılmıştır: 1) Tekrarlama göstermeyen NS; ilk ataktan sonra tekrarlama görülmemesi-

Geliş Tarihi/Received: 11.03.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 15.11.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mustafa BAK
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları,
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İZMİR
mustafabak@ttnet.net.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

dir. 2) Seyrek tekrarlamaya gösteren NS; ilk ataktan sonra, ilk altı ayda ikiden az veya herhangi bir 12 aylık dönemde dörtten az tekrarlamaya olmasındır. 3) Sık tekrarlayan NS; ilk ataktan sonra, ilk altı ayda iki veya daha fazla, herhangi bir 12 aylık dönemde dört veya daha fazla tekrarlamaya olmasındır. 4) Steroide bağımlı NS; steroid tedavisi altında iken veya steroid tedavisi kesildikten sonraki iki hafta içerisinde ardışık iki tekrarlamaya görülmesidir.

Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Araştırma Grubu (ISKDC) tarafından belirlenen tedavi rejimi prednisolon veya prednisonun 60 mg/m²/gün veya 2 mg/kg/gün dozda, 2 veya 3'e bölünmüş olarak, 4 hafta boyunca uygulanması, bunu takiben prednisolonun 40 mg/m² veya 1.5 mg/kg gūnaşırı olarak 4 hafta uygulanması ve ardından azaltılarak 4-6 haftada kesilmesi şeklindedir. Bu tedavi şekli genelde iyi tolere edilir ve bu tedaviyle tam remisyona çocukların %50'sinde ilk hafta içinde, %75'inde 2 hafta içinde ve yaklaşık %90'ında 4 hafta içinde sağlanır. ISKDC, 4-6 haftada yanıt vermeyen hastaları steroida dirençli olarak tanımlamıştır.^{2,3}

Steroide duyarlı NS tipik olarak tekrarlayabilen bir hastalıktır. Başlangıç tedavisine yaklaşık %90 yanıt alınmasına karşın bu hastalarda tekrarlamaya oranı %80-90'dır ve %25-43'ünde sık tekrarlamalar gelişir. Sık tekrarlamaya gösteren hastaların da yaklaşık yarısı steroida bağımlı hale gelir.⁴

Günümüzde steroida bağımlı NS tedavisi için çeşitli görüşler mevcuttur. Uzun süreli düşük doz prednisolon, levamizol, siklofosfamid ve diğer alkilleyici ajanlar ve siklosporin A önerilen tedaviler arasındadır.

Steroide Bağımlı Nefrotik Sendrom Tedavisi

Uzun Süreli Düşük Doz Prednisolon

Steroid bağımlı NS'lu çocuklarda standart tedavi ile remisyona sağlanması sonrası, hastayı remisyonda tutacak en düşük prednisolon dozu ile idame tedavisinin sürdürülmesi yaklaşımıdır. İdame tedavisi gūnaşırı bölünmemiş dozlar halinde genellikle 6 ay-1 yıl devam edilir. Steroid dozu, fizyolojik ritme uygun olması için sabah tek doz halinde alınmalıdır. Düşük doz prednisolona pulse

dozda metilprednisolon eklenerek iyi sonuçlar alınan çalışmalar bildirilmiştir.⁵ Hastanın izleminde tekrarlamaya görüldüğü dozlar biliniyorsa, bu dozun hemen üzerindeki bir seviyeden tedavi başlanabilir. Bu tedavi altında çocuklar ciddi steroid toksisitesi riski altındadır. Her hasta için tedavinin yan etkilerinin kabul edilebilir olup olmadığı ayrı ayrı değerlendirilmelidir.⁶ Steroidlerin yan etkileri; gelişme geriliği, pubertede gecikme, hipertansiyon, diyabet eğilimi, obesite, osteoporoz ve kemiğin avasküler nekrozu, enfeksiyonlara eğilim, peptik ülser, pankreatit, stria, hirsutizm, akne, cushingoid görünüm, miyopati, posterior lentiküler opasiteler, hiperkalsüri, nefrolitiazis, adrenal baskılanma, davranış bozukluklarıdır.

Uzun süreli düşük doz prednisolon tedavisi başarısız olursa alternatif tedavilerin kullanılması göz önünde bulundurulmalıdır. Hangi aşamada alternatif tedavinin başlanacağı konusunda kesin fikir birliği yoktur. Alternatif tedaviye başlama konusunda her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Bu durumda renal biopsi yapmak kararı seçilecek alternatif ajana göre verilmelidir. Alternatif tedavi kararı histopatolojinin bilinmesinden nadiren etkilenir.¹ Klasik bilgilerimize göre alternatif tedavi endikasyonu; 0.5 mg/kg/gūnaşırı dozun üzerinde prednisolon kullanımı sırasında tekrarlamaya görülmesi ile birlikte steroidlerin kabul edilemez yan etkilerinin mevcut olması veya yüksek toksisite riski olması veya tekrarlamaya sırasında şiddetli klinik bulguların varlığı (akut böbrek yemeziği, tromboz, hipovolemi, sepsis v.b) veya izlemde yetersizlik bulunmasıdır. Tekrarlamalar 1 mg/kg/gün aşırı dozun üzerinde prednisolon tedavisi altında görülüyorsa diğer koşullar olmaksızın alternatif tedaviler önerilebilir.¹

Alkilleyici Ajanlar

Purin bazlarının alkil zincirlerine bağlanarak DNA transkripsiyonunu bozarlar. Sitotoksik ve immünsupresiftirler. Grubun siklofosfamid gibi bazı üyeleri 2 alkil grubuna sahiptir, bu nedenle DNA çiftine çapraz bağlanarak hücre bölünmesini engellerler.

a) Siklofosfamid

Siklofosfamidin NS'daki tekrarlamaları önlemedeki etkisi uzun süredir bilinmektedir. İlk yapılan

çalışmalarda hastaların %50 veya daha fazlasında uzun dönemde tekrarlama görülmediği bildirilmiştir.⁷ Siklofosfamid 3 mg/kg/gün dozunda, 8 hafta ya da 2 mg/kg/gün dozunda 12 hafta verilebilir. Kümülatif doz 200 mg/kg'ı geçmemelidir. Genellikle tedaviye hasta steroidin indüklediği remisyon altındayken başlanır ancak şart değildir. Siklofosfamid başlandıktan sonra steroidi hemen kesmek yerine güneşini düşük doz olarak devam edilmelidir.

Siklofosfamid ile indüklenen remisyonunda kalma süresi hastadan hastaya farklılık göstermekte ve kullanılan siklofosfamidin etkinliği ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir.

Alman Pediatrik Nefroloji grubunun çalışmasında günlük oral 2 mg/kg siklofosfamid verilmiş, 12 hafta tedavi alanlarda 2 yıllık remisyon %67, buna karşın 8 haftalık tedavi alanlarda %30 bulunmuştur.⁸ Sık relaps gösteren NS'un alkilleyici ajanla %50-90 oranında uzun dönem remisyon gösterdiği, buna karşın steroide bağımlı NS'lu olgularda yalnızca %20-30 oranında uzun dönem remisyon sağlandığı bildirilmektedir.³ Gulati ve ark steroide bağımlı 29 hastaya ayda bir 500 mg/m² intravenöz siklofosfamid tedavisini 6 ay boyunca uyguladıkları çalışmalarında, 12 (%41) hastada uzun süreli remisyon, 9 (%31) hastada seyrek tekrarlama ve 5 (%17) hastada sık tekrarlama bildirmektedir. Hastaların 3'ünde (%6) steroid bağımlılığı devam etmiş ve 5 yıllık izlemde remisyon oranı %38 olarak saptanmıştır. Hastaların %5'inde bulantı-kusma, %2'sinde alopesi, %1'inde lökopeni yan etkileri görülmüştür.⁹ Takeda ve ark. yaptığı çalışmada siklofosfamidin oral 2-2.5 mg/kg/gün, 8-12 hafta süreyle verilmesi sonrasında 12 aylık remisyon oranının %42,9 olduğu bildirmektedir.¹⁰ Buna karşın Donia ve ark. steroid bağımlı 20 hastaya remisyon sağlanıncaya kadar 2 mg/kg/gün prednisolon, remisyon sağlandıktan sonra 1 mg/kg/güneşini prednisolon ve 500 mg/m² dozda ayda bir, 6 ay süreyle intravenöz siklofosfamid uyguladıkları, ve prednisolon tedavisini 15 günde bir 0.25 mg/kg azaltarak kestikleri çalışmalarında 9 hastanın (%45) remisyona girdiğini bildirmektedir. Remisyona giren bu hastaların tedavisiz dönemde remisyonunda kalma oranları ilk altı ayda %25, birinci yılda %10,

ikinci yılda %5 gibi düşük oranlarda saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların 3'ünde alopesi, birinde lökopeni görülmüştür.¹¹ Kemper ve ark. çalışmalarında, steroide bağımlı 20 hastaya siklofosfamid 12 hafta süreyle oral yoldan 2 mg/kg/gün dozunda vermiş ve hastaların %30'unda 2 yıldan fazla remisyon sağlandığını bildirmiştir. Tedaviye yanıt-sız 14 hastanın 12'sinde ise tekrar steroid bağımlılığı geliştiği ve 5 hastada lökopeni, bir hastada hemorajik sistit iki hastada varicella infeksiyonu görüldüğü vurgulanmaktadır.¹² Siklofosfamid tedavisinin intravenöz uygulanmasının oral uygulamaya göre daha etkin ve yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmektedir.¹³ Bircan ve Kara, 9 hastaya oral yoldan 2 mg/kg/gün dozunda 12 hafta, 10 hastaya ayda bir 500 mg/m² dozunda intravenöz yoldan 6 ay siklofosfamid verdikleri çalışmalarında, tedavi sonrası 2 yıllık remisyonunda kalma oranı oral tedavi verilen grupta %33.8, intravenöz tedavi verilen grupta %50 olarak saptamışlardır. Oral tedavi verilen dokuz çocuğun ikisinde gastroenterit, ikisinde oral moniliazis görülmesine karşın, intravenöz yoldan tedavi edilen grupta herhangi bir yan etki saptanmamıştır.¹³

Siklofosfamid tedavisine yanıt için yaş önemli bir faktördür. Erişkinlerde küçük çocuklara oranla daha iyi yanıt olduğu bildirilmektedir. Konrad ve ark. ise HLA-DR7 haplotipi varlığının siklofosfamide yetersiz yanıt ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir.¹⁴

Siklofosfamid kullanımında en önemli problem yan etkileridir. Yan etkiler erken dönem ve geç dönem etkiler olarak ikiye ayrılabilir. Erken etkiler kemik iliği supresyonu, alopesi, minör gastrointestinal yakınmalar, hemorajik sistit ve infeksiyonlara eğilimi içerir. Uzun dönem yan etkileri ise azospermi-infertilite ve malignite gelişimidir. Hemorajik sistit NS'da kullanılan doz düşük ve süre kısa olduğu için nadir görülür. Bu riski azaltmak için siklofosfamid tedavisi yeterli diürez sağlandıktan sonra verilmelidir. Kemik iliği toksisitesi doza bağımlıdır. Lökopeni riski 2 mg/kg/günü aşmayan dozlarda nadirdir. Gonadal toksisite ve malignite gelişimi kümülatif dozla ilişkilidir. Gonadal toksisite 200 mg/kg'ı geçmeyen dozlarda genellikle görülmez.^{1,6,15}

b) Klorambusil

Klorambusille tedavide siklofosfamide benzer sonuçlar bildirilmektedir ancak, bu ajanla ilgili deneyimler siklofosfamide oranla daha azdır. Önerilen doz 0.2 mg/kg/gün, 8-12 hafta süreyle kullanılmasıdır. Daha yüksek dozlar daha fazla yan etki riski ile birlikte aynı terapötik etkiyi gösterir. Yan etkileri siklofosfamide benzerdir.

Alkilleyici ajanların kullanımı yan etkilerinden dolayı sınırlıdır ancak, düşük doz steroid tedavisiyle hastayı steroid toksisitesine sokmadan remisyona elde edilemediği durumlarda kullanılmalıdır.⁶

Siklosporin A

Siklosporin A, T hücre fonksiyonunu değiştirerek etki gösteren immünsupresif, fungal bir metabolittir. Özellikle T helper hücrelerinden IL-2 salınımını inhibe ederek efektör hücrelerin indüksiyon ve proliferasyonunu engeller. Siklosporin A steroid bağımlı NS tedavisinde 3-5 mg/kg/gün dozda, 2 doza bölünerek kullanılır.

Siklosporin A'nın sık tekrarlayan ve steroid bağımlı NS hastalarında remisyona indüklemek ve remisyonda kalmayı sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir. Niaudet ve ark. 129 hastada yaptıkları çalışmalarında hastaların %85'inde remisyona sağlandığı saptanmıştır.¹⁶ Yanıtlı hastalarda remisyona sıklıkla tedavinin ilk ayında sağlanır ancak, remisyona devam için siklosporine devam edilmesi gerekir. Tedaviye düşük doz prednisolon eklenmesi ile daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir.¹⁷ Siklosporin A kesildiğinde tekrarlama olabilir ve steroid bağımlılığının yerini siklosporin A bağımlılığı alabilir. Sairam ve ark. 32 hastaya (17 steroid dirençli ve 15 steroid bağımlı), 5-15 mg/kg/gün dozda 16.7 ± 14.5 ay süreyle siklosporin A verdikleri ve siklosporin A ile birlikte steroid tedavisine devam ettikleri çalışmalarında, 15 steroid bağımlı hastanın tümünün tedavilerine yanıt verdiğini bildirmektedir. Ancak bu çalışmada tedavinin kesilmesi sonrası 14 hastada tekrarlama gözlenmiş ve siklosporin A tekrar başladığında 5 hasta yanıt vermemiştir.¹⁸ Inoue ve ark steroid bağımlı 13 hastaya iki yıl süre ile 100-150 mg/m² dozunda, 100 ng/ml kan düzeyi sağlanacak şekilde

siklosporin A ve 6 ay boyunca düşük doz steroid verdikleri çalışmalarında tedavi süresi boyunca 7 hastada hiç tekrarlama gözlenmediği, üç hastada sadece bir kez tekrarlama, üç hastada ikiden fazla sayıda tekrarlama gözlendiği bildirilmektedir. Tedavi kesiminden sonra 13 hastanın 11'inde 6 ay içinde tekrarlama gözlendiği saptanmıştır. Yan etki olarak 11 hastada hipertrikozis, 8 hastada dişeti hiperplazisi, iki hastada hipertansiyon, iki hastada tremor geliştiği bildirilmektedir. Tedavi öncesi yapılan biopsilerde hiçbir hastada tubulointerstisyel hasar saptanmamış olmasına rağmen, tedavi sonrası biopsilerde 7 hastada siklosporin A ile ilişkili olarak glomerüler, tubulointerstisyel veya arteriyolar lezyon saptanmıştır.¹⁹ Webb ve ark. yaptığı çalışmada 18-48 ay süreyle 5 mg/kg/gün dozunda siklosporin A verilen 5 steroid bağımlı çocuğun tedavi başladıktan sonraki 12 ay içinde ortalama tekrarlama sayısının 6.4 ± 0.54'den 1.6 ± 1.3'e düştüğü ve hiçbirinde nefrotoksisite saptanmadığı bildirilmektedir.²⁰ Kano ve ark. yaptığı çalışmada ise 2-3.3 mg/kg/gün dozunda 24 ay süreyle siklosporin A ile tedavi edilen 14 hastanın birinde (%7) interstisyel fibrozisin eşlik ettiği tubuler atrofi, ikisinde (%15) global skleroza ait bulgu saptandığı belirtilmektedir.²¹ Takeda ve ark. yaptığı çalışmada steroid bağımlı 60 hastanın 34'üne siklofosfamid 2-2.5 mg/kg/gün dozunda 8-12 hafta, 11 hastaya klorambusil 0.2 mg/kg/gün dozunda 8 hafta ve 15 hastaya siklosporin A 5 mg/kg/gün dozunda, kan düzeyi 50-150 µg/L olacak şekilde doz ayarlaması yaparak, 6 ay süre ile verilmiş ve remisyona devam ettirmek için prednisolona mümkün olan en düşük dozda 3-6 ay devam edilmiştir. Tedavi sonrası ilk tekrarlama kadar geçen ortalama süreler karşılaştırıldığında klorambusil ile 675 gün (12 aylık remisyona oranı %70), siklofosfamid ile 304 gün (12 aylık remisyona oranı %42.9), siklosporin A ile 859 gün (12 aylık remisyona oranı %75.1) saptanmıştır. Buna karşın tedavi sonrası görülen ilk tekrarlama sonrası ikinci tekrarlama kadar geçen sürenin, tedavi sonrası ilk tekrarlama kadar geçen süreden siklofosfamidde daha uzun, klorambusilde aynı, siklosporin A'da ise daha kısa saptandığı bildirilmektedir.¹⁰

Sonuç olarak siklosporin A steroid bağımlı hastalarda etkilidir. Bu tedavi steroid kullanımını reddeden ve alkilleyiçi ajanlara iyi yanıt alınamayan hastalarda alternatif olarak düşünölmelidir. En önemli dezavantajları uzun süreli tedavi gerektirmesi, steroid benzeri ilaca bağımlılık oluşturabilmesi ve yan etkileridir.

Siklosporin A'nın en sık görölen yan etkileri tremor, hipertrikozis, dişeti hiperplazisi, gastrointestinal semptomlar ve hipertansiyondur. Bu yan etkiler doza bağımlıdır. İlaç kan düzeyine göre doz ayarlanarak bu yan etkiler en aza indirilebilir.⁶ İlaç verildikten 12 saat sonraki kan düzeyi poliklonal antikorlarla ölçöldüğünde 500 ng/ml, monoklonal antikorlarla ölçöldüğünde 200 ng/ml seviyesini geçmemelidir. Siklosporin A aynı zamanda nefrotoksiktir. Uzun süre yüksek dozda verilirse kalıcı böbrek hasarı ve kronik böbrek yetmezliği gelişebilir. Ayrıca renal fonksiyonlar üzerine geri dönüşömlü olumsuz etkileri vardır ve bu etki prostoglandin sentezinin inhibisyonu ve renal mikrodolaşımın bozulmasına bağılıdır. Plazma kreatinin düzeyi ve glomeröler filtrasyon hızı yakından takip edilmelidir. Bununla birlikte hiçbir laboratuvar bulgusu olmadan da biyopsilerde nefrotoksisite saptanabilir. Bu nedenle nefrotoksisiteyi göstermede renal biopsi daha iyi bir yaklaşımdır.²² Başlangıçta ağır tubulointerstisyel hasarı bulunan hastalarda nefrotoksisite daha belirgin olabileceği için, Siklosporin A tedavisi başlanmadan önce böbrek biyopsisi ile değerlendirme önerilebilir.

Levamizol

Antihelmintik bir ajan olan levamizol, immünostimölan bir ilaçtır ve etkisini T supressör aktiviteyi baskılayarak gösterir. Steroide bağımlı hastalarda hasta önce steroidle remisyona sokulduktan sonra 2.5 mg/kg/günaşırı dozda kullanımı önerilmektedir. Kullanım süresinin çeşitli çalışmalarda 3-22 ay arasında değıştiği bildirilmektedir.²³ Levamizol özellikle sitotoksik ilaç almış olan hastalarda relaps geliştiğinde diğeri bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda steroidle bağımlı NS tedavisinde etkili olduğu bildirilmekle beraber, çok sayıda çalışma bu görüşü desteklemektedir.

İngiltere Çocuk Nefroloji Birliğinin bildirdiği prospektif, randomize bir çalışmada 61 steroid bağımlı hasta levamizol veya plasebo ile, ortalama 112 gün süreyle tedavi edilmiş ve tüm hastalara başlangıçtan itibaren prednisolon tedavisi verilerek 56 gün içinde azaltılıp kesilmiştir. Çalışmanın sonunda levamizol verilen 31 hastanın 14'ünün (%45), plasebo verilen 30 hastanın 4'ünün (%13) remisyonda olduğu saptanmıştır. Ancak levamizol verilen 14 çocuğun 10'unun ve plasebo verilen 4 çocuğun üçünün tedavi kesildikten 3 ay sonra tekrarlama gösterdikleri bildirilmiştir.²⁴ Bagga ve ark. 43 hastaya (14'ü daha önce siklofosfamid tedavisi almış) prednisolon 2 mg/kg/gün iki hafta, ardından 2 mg/kg/günaşırı dört hafta verildikten sonra 2.5 mg/kg/günaşırı levamizol başladıkları ve levamizol aynı dozda devam ederken prednisolonu azaltarak 0.5 mg/kg/günaşırı uyguladıkları çalışmalarında levamizole 6-31 ay (ortalama 17.4 ± 8.4) devam etmişler ve 39 hastada bu tedaviyi etkili bulduklarını bildirmişlerdir. Prednisolon 18 hastada ortalama 11.7 ± 7.1 ayda kesilmiş ve bu hastalar ortalama 16 ± 8.2 ay sadece levamizolle remisyonda kalmıştır. Kalan 21 hastada remisyonda devamı için prednisolona 0.2-0.4 mg/kg/günaşırı dozda ortalama 20.5 ± 8.7 ay devam edilmiştir. Yıllık ortalama tekrarlama sayısının tedavi öncesi 3 ± 1.5 iken levamizol tedavisi ile 0.9 ± 0.7'ye düştüğü bildirilmektedir.²⁵ Donia ve ark. yaptığı çalışmada 20 hastaya remisyona sağlanıncaya kadar 2 mg/kg/gün dozunda steroid verilmiş, daha sonra doz azaltılarak 1 mg/kg/günaşırı tedaviye geçilince levamizol 2.5 mg/kg/günaşırı dozda tedaviye eklenmiştir. Daha sonra steroid iki haftada bir 0,25 mg/kg azaltılarak kesilmiş, levamizole remisyona korunduğu sürece 6 ay devam edilmiştir. Tedavinin sonunda (steroidin kesilmesinden 4 ay sonra) 10 hastanın (%50) sadece levamizolle remisyonda olduğu, daha sonraki 6 ayda (levamizolün kesilmesinden 6 ay sonra) 5 hastanın (%25) remisyonda kaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada önemli yan etki gözlenmemiştir.²⁶ Alsaran ve ark. yaptığı levamizol ile siklofosfamidin karşılaştırıldığı çalışmada hasta izlem ayı başına tekrarlama oranı levamizol grubunda 0.28 iken, siklofosfamid grubunda 0.32 bulunmuş, bu iki ilacın etkinliğinin benzer olduğu bildirilmiştir.²⁷

Levamisolün nadir görülen agranülozitoz, vaskülit ve ensefalopati gibi yan etkileri vardır.²³

Diğer ilaçlar

Son yıllarda özellikle transplant hastalarında kullanılan miklofenolat mofetil (MMF)'in steroid bağımlı NS hastalarda yararlı olabileceği bildirilmektedir. Barletta ve ark. siklosporin A bağımlı 10 ve steroid bağımlı 4 hastalarında 1200 mg/m²/gün dozda 6 ay süreyle MMF kullandıkları çalışmalarında, 5 hastada siklosporin A'nın kesilebildiğini, bir hastada ise siklosporin A ve MMF'in birlikte kesilmesi sonrası remisyonun devam ettiğini bildirmektedir.²⁸ Mendizebal ve ark. ise siklofosfamid ve siklosporin A yanıtı 21 steroid bağımlı hastada MMF kullanımları çalışmalarında, 5 hastada steroid tedavisini azaltabildiklerini ve 10 hastada steroidlerin MMF monoterapisi ile tamamen kesilebildiğini bildirmektedir. Ancak bu çalışmada MMF kesildiğinde hastaların %47'sinde tekrarlama gözlenmiştir.²⁹ MMF steroid bağımlı NS tedavisinde yeni bir tedavi seçeneği olmakla birlikte yeterli kontrollü çalışma henüz yoktur.

Pefloksazin ve mizorabin az sayıda çalışmada denemiş olup henüz steroid bağımlı NS tedavisinde yeri olduğu gösterilememiş ilaçlardır.³⁰

Sonuç olarak steroide bağımlı NS'lu hastalar düşük doz prednisolonun uzun süreli kullanımı ile tedavi edilebilir. Prednisolon tedavisi etkisiz olduğunda veya kabul edilemez steroid yan etkileri gözlemlendiğinde alkileyici ajanlar, özellikle siklofosfamid iyi bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Siklosporin A alkileyici ajan aldıktan sonra tekrarlayan ve yan etkileri nedeni ile steroid kullanılmayan steroid bağımlı NS'lu çocuklarda, nefrotoksisitenin yakın izlenmesi koşuluyla önerilebilir. Levamisol düşük yan etki insidansına karşın etkisi tam olarak belirlenmemiş bir tedavi seçeneğidir ve siklosporin A tedavisinden önce veya sonra akla getirilmelidir. Tüm bu tedavilerin etkisiz olduğu hastalarda yeni ilaçlar ve özellikle MMF kullanımı düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

- Clark GA, Barratt MT. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: Barratt MT, Avner ED, Harman WE, eds. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Baltimore: LWW; 1999. p.731-44.
- ISKDC (International study of kidney disease in children). Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *Journal of Pediatrics* 1982;101:514-8.
- ISKDC (International study of kidney disease in children). Minimal change nephrotic syndrome in children; deaths during the first 5 to 15 years of observation. *Pediatrics* 1984;73:497-501.
- Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 weeks courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990;65:687-92.
- Gura C, Palka L, Panczyk-Tomaszewska M, Sieniawska M, Pazdur J. Results of the treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome with pulsed doses of prednisolone. *Wiad Lek* 1992;45:343-8.
- George B. Haycock. The child with idiopathic nephrotic syndrome. In Nicholas JA. Webb and Robert J. Postlethwaite eds. *Oxford Textbook of Clinical Paediatric Nephrology*. third ed. Oxford pres 2003;341-66.
- Barratt TM, Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, Soothill JF. Comparative trial of 2 weeks and 8 weeks cyclophosphamide in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Arch Dis Child* 1973;48:286-90.
- Arbeitsgemeinschaft für PaediatrischeNephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: Comparison of 8 week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987;62:1102-6.
- Gulati S, Pokhariyal S, Sharma RK, Elhence R, Kher V, Pandey CM, Gupta A. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2013-7.
- Takeda A, Ohgushi H, Niimura F, Matsutani H. Long-term effects of immunosuppressants in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998;12:746-50.
- Donia AF, Gazareen SH, Ahmed HA, Moustafa FE, Shoeib AA, Ismail AM, Khamis S, Sobh MA. Pulse cyclophosphamide inadequately suppresses reoccurrence of minimal change nephrotic syndrome in corticoid-dependent children. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2054-8.
- Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K, Timmermann K, Muller-Wiefel DE. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:772-5.
- Bircan Z, Kara B. Intravenous cyclophosphamide is the drug of choice for steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2003;45:65-7.
- Konrad M, Mytilineos J, Ruder H, et al. HLA-DRW7 predicts the response to alkylating agents in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11:16-9.
- Trompeter RS, Evans PR, Barrat TM. Gonadal function in boys with steroid responsive nephrotic syndrome treated with cyclophosphamide for short periods. *Lancet* 1981;1:1177-9.
- Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc* 1994;5:1049-56.
- Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1994;8:401-3.

18. Sairam VK, Kalia A, Rajaraman S, Travis LB. Secondary resistance to cyclosporin A in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;17:842-6.
19. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:33-8.
20. Webb KL, Sargent P, Burke JR. Cyclosporin therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1993;29:188-91.
21. Kano K, Kyo K, Yamada Y, Ito S, Ando T, Arisaka O. Comparison between pre- and posttreatment clinical and renal biopsies in children receiving low dose cyclosporine-A for 2 years for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1999;52:19-24.
22. Habib R, Niaudet P. Comparison between pretreatment and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994;42:141-6.
23. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-39.
24. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991;338:1275.
25. Bagga A, Sharma A, Srivastava RN. Levamisole therapy in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11:415-7.
26. Donia AF, Amer GM, Ahmed HA, Gazareen SH, Moustafa FE, Shoeib AA, Ismail AM, Khamis S, Sobh MA. Levamisole: Adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:355-8.
27. Alasaran K, Grisaru S, Stephens D, Arbus G. Levamisole vs. cyclophosphamide for frequently-relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2001;56:289-94.
28. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid dependent and resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:833-7.
29. Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:914-9. Epub.
30. Sharma RK, Sahu KM, Gulati S, Gupta A. Pefloxacin in steroid dependent nephrotic and resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2000;13:271-4.