

# İdiyopatik Nefrotik Sendrom İmmünopatogenezinin Tedavi Yaklaşımları Üzerine Etkileri

## The Effects of Idiopathic Nephrotic Syndrome Immunopathogenesis on the Therapeutic Approaches: Review

Nilgül AKALIN<sup>a</sup>,  
Mehmet KÖROĞLU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Nefroloji Kliniği,  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,

<sup>b</sup>Dahiliye Bölümü,  
İstanbul Medical Park Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 10.09.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 30.11.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:

Nilgül AKALIN  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Nefroloji Kliniği, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
nilnef@hotmail.com

**ÖZET** Podosit hasarı ve immün sistemin yanıtı; proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliği dâhil birçok renal hastalığın başlamasına neden olabilmektedir. Son yirmi yıldır yapılan çalışmalarda; podosit hasarında slit diyafram proteinlerindeki gen defektlerinin moleküler mekanizması ve immün sistemin rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. Glomerüler hastalıkların gelişiminde; podosit hasarı ve inflamatuvar moleküllerin inflamasyon bölgesine yer değiştirmesinin esas rol aldığı fikri desteklenmiştir. Eksperimental çalışmalarda, podosit hasarına karşı T ve B lenfositlerin göç ettiği, sitokinlerin sekresyonu ve kompleman yolunun aktive olduğu izlenmiştir. Ayrıca; podosit hasarını takiben katepsin L ve B7.1 olmak üzere aktin dinamiklerinde CDK5 ve sinaptopodinin önemli etkileri saptanmıştır. Bu nedenle glomerüler hastalıkların tedavisi için podosit gen mutasyonlarının, podosit hasarının başlattığı inflamasyonun önlenmesinin direkt hedef olabileceği kabul edilmiştir. Günümüzde idiyopatik nefrotik sendrom dâhil birçok glomerüler hastalığın tedavisinde podosit gen mutasyonlarını ve inflamasyonu hedef alan immünsüpresif tedavilerin kullanımı genel yaklaşımdır. Birçok glomerüler hastalık tedavisinde olduğu gibi; idiyopatik nefrotik sendromun tedavisi de netlik kazanmamıştır. İdiyopatik nefrotik sendromun daha çok çocukluk döneminde saptanmış olması da erişkin dönemdeki tedavinin netlik kazanmamasına katkı sağlamıştır. Tedavide genel yaklaşım; hastanın klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve kullanılacak immünsüpresif ilaçların etki mekanizmalarını ve yan etkilerini değerlendirerek tedavi seçiminin yapılmasıdır. Bu çalışmada, idiyopatik nefrotik sendrom tedavisindeki genel yaklaşımlar ve gelişmeler, kullanılan immünsüpresif ilaçların etki mekanizmaları ve başarı oranlarının bildirilmesi hedeflenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek hastalıkları; immün sistem hastalıkları

**ABSTRACT** Podocyte injury and the response of immune system can cause to initiate many renal diseases included proteinuria and end stage renal diseases. Recently two decades; in studies focus on molecular mechanism of genetic mutation in slit diafram proteins for podocyte injury and the role of immune system. The idea has been supported to that podocyte injury and migration of inflammation mediators are crucial, the development of many glomerular diseases. It has been shown that migration of T and B lymphocytes, cytokines secretions and compleman activation occur againts podocyte injury, in the experimental studies. Additionally; important effects of CDK5 in actin dynamics and synaptopodine have been determined as well as catespin L and B7.1 subsequently cell migration against podocyte injury. Therefore; it is acceptance that podocyte gen mutations and inflammation which induced of podocyte injury can cause target as a direct for the treatment of glomerular diseases. It is suggested to using of immunosuppressive treatments againt podocyte gen mutations and inflammation. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome has not been clarify as well as the treatment of many glomerular diseases. Idiopathic nephrotic syndrome has been determined to more common in children than adults and this condition contributes to gain not clarify of the adult treatment. Treatment preference is made to the evaluating clinical features of patients, laboratory parameters and mechanism of action and adwers effect of drugs used. We aimed to inform new approaches and new developments in treatment, action mechanisms of immunosuppressive drugs used and their' success ratios.

**Key Words:** Kidney diseases; immune system diseases

doi: 10.5336/intermed.2015-47910

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

**Türkiye Klinikleri J Intern Med 2016;1(2):84-90**

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde glomerüler hastalıklar böbrek fonksiyon bozukluklarının en sık sebepleri arasındadır. Glomerüler hastalıklarda; en önemli ve kompleks sorunlardan biri proteinürüdür. Günümüzde proteinüri gelişim mekanizması netlik kazanmamıştır. Ancak; proteinüri gelişiminde podosit hasarı, T-hücre anormallikleri, B-hücre eksikliği ve fonksiyon bozuklukları dışında kompleman yolundaki anormal değişikliklerin de önemli rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>1,2</sup>

İdiyopatik nefrotik sendrom (İNS) ise daha çok çocuklarda görülmekle birlikte erişkinlerde de son dönem böbrek yetmezliğinin önemli nedenleri arasında sayılmakta ve ağır proteinüri (3,5 g/gün ve 40 mgm<sup>2</sup>/saat), böbrek ve diğer organlarda komplikasyonların (bakteriyel enfeksiyonlar, hipertansiyon, pulmoner emboli gibi) gelişmesine neden olabilmektedir. Multifaktöriyel hastalık olan İNS; hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve ödem ile karakterizedir. Proteinürinin miktarı ve süresi dışında, özellikle steroid tedavisi ile elde edilen başarı İNS'in ilerleyişi ve gelişebilecek komplikasyonlar hakkında bilgi verebilmektedir. İlaveten İNS varlığında; histopatolojik değişikliklerin belirlenmesi hastalığın ilerleyişi hakkında doğru ve güvenilir bilgi edinmemize yardımcı olmaktadır.<sup>3,4</sup> İNS'li hastalarda yapılan renal biyopsilerde; histopatolojik olarak ışık mikroskobu ve elektron mikroskopisi ile incelendiğinde minimal değişiklik hastalığı ve fokal segmental glomerüloskleroza benzer değişiklikler saptanmıştır. Glomerül bazal membranındaki yapısal değişikliklerin İNS'in tanımlanmasında anahtar rol oynadığı desteklenmiştir.<sup>5</sup>

Son yıllarda immün cevabın İNS gelişimindeki etkisi daha iyi anlaşılmıştır. İnflamatuar etkileri de olan sitokinlerin antijen-spesifik immün yanıtı ve glomerül hasarını başlattığı düşünülmüştür. B-hücreleri tarafından üretilen antikorlar, immün kompleks yapının oluşmasına yol açarak, sirkülasyondaki inflammatuar aracılı moleküllerle birlikte glomerül hasarın gelişimine katkı sağlayabilmektedir. Örneğin; T helper (Th) 17'nin direkt olarak glomerüler hasarı başlatabildiği ve [transforming growth factor (TGF)-beta (β)], monosit kemoat-

raktant protein-1 (MCP-1/CCL2) ve interlökin (IL)-8'in proteinüri gelişimine katkıda bulunabildiği gösterilmiştir.<sup>6-8</sup> Ayrıca, kompleman aktivasyonu da proinflammatuar sitokinleri aktive ederek tümör nekrozis faktör [tumor necrosis factor (TNF)-alfa (α) ve IL-6)] reaktif oksijen ürünleri ve matris proteinlerin sentezinin artmasına neden olabilmekte ve aynı zamanda T-hücre proliferasyon yanıtını güçlendirerek proteinüri gelişiminde rol oynayabilmektedir.<sup>9</sup>

İNS gelişiminde immün yanıtın öneminin anlaşılması tedavi hedeflerinin değişmesine neden olmuştur. Kompleman aktivasyonunun baskılanmasıyla inflammatuar hücrelerin, oksidan ürünlerin ve sitokin üretiminin engellenmesinin böbrek parankim hasarını engelleyebileceği fikri ön plana çıkmış, böylece immünsüpresif tedavilerin kullanımı gündeme gelmiştir.

## İDİYOPATİK NEFROTİK SENDROMUN İMMÜNOPATOGENEZİ

İNS, glomerüler selektivite ve geçirgenlik değişikliği ile tanımlanmaktadır. Kompleks yapıya sahip ve iyi diferansiye olmuş podositlerdeki proteinlerin genetik mutasyonları; filtrasyon bariyerinin bozulmasına ve glomerül filtrasyon bariyerinin selektif geçirgenliğinin olumsuz etkilenmesine neden olarak İNS dâhil birçok böbrek hastalığının gelişmesine katkı sağlayabilmektedir. İNS gelişiminde; podosit hasarı, podosit proteinlerdeki genetik mutasyonlar dışında T- ve B-hücre anormallikleri, kompleman yolunun değişmesi önemli rol oynamaktadır. Özellikle steroid tedavisine dirençli hastalarda genetik mutasyonların varlığı tanımlanmış ve bu hastalarda tedaviye rağmen hastalığın ilerlediği saptanmıştır.

İNS varlığında; podositlerde *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1*, *TRPC6*, *MDR1*, *PLCE1*, *LMX1B* ve *LAMB2* dâhil 24 gen mutasyonu tanımlanmıştır.<sup>10</sup> Ayrıca, bunların pek çok genetik mutasyonların da olabileceği görülmüştür. Konjenital nefrotik sendromlu vakalarda yapılan bir çalışmada, *NPHS1*'de 10-44 arasında potansiyel patolojik varyant olabileceği izlenmiştir. Aynı çalışmada, genetik mutasyonların ve patolojik değişikliklerin önceden bilinmesinin

hastalığın ilerleyişini tahmin etmede fayda sağladığı ve bu nedenle tedavi ve tedavi başarısına katkıda bulunabileceği görüşü desteklenmiştir.<sup>11</sup>

Son yıllarda İNS gelişiminde; immün sistem ve genetik mutasyonların podosit hasarına önemli katkıları daha iyi açıklanmıştır. Etiyopatogenezde immün sistemin öneminin anlaşılması ile antiinflamatuvar ilaçların tedavide önemli rolleri olabileceği düşünülmüştür. İmmün sistemin İNS gelişimindeki etkisini araştıran çalışmalarda, sitokin ve kemokin profilinin değişerek proteinüri ve glomerül hasar gelişimine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir. Sitokinler, esasen lökosit aktivasyonuna ve inflamasyon bölgesine lökositlerin yer değiştirmesini neden olabilmektedirler. Böbrek hastalığının ilerleyişi ile ilişkili olduğu gösterilen başlıca sitokinlerin (TGF- $\beta$ , MCP-1, IL-8 vb.) etkileri ve etki mekanizmaları çalışmalarla gösterilmeye çalışılmıştır. TGF- $\beta$ , MCP-1'in tanımlanmasını artırarak monositlerin birikimini, fibroblastların aktivasyonunu sağlamakta ve T-hücre aktivasyonunu düzenlemektedir. TGF- $\beta$ 'nın, böbrek hastalıklarının gelişimine katkısının ekstraselüler matriks birikimi ile doku fibrozisine yol açarak gerçekleşebileceği gösterilmiştir. İNS'lu hastaların idrarlarında TGF- $\beta$ 'nın yükseldiği görülmüştür. Ayrıca, MCP-1'in tanımlanmasının artması ile glomerüler hastalıkların ilerleyişi arasındaki ilişki de gösterilmiştir. IL-8'in ise endotelial hücreler ve makrofajlar tarafından kemokinlerin üretimiyle nötrofillerin ve lenfositlerin inflamasyon bölgesinde yer alarak inflamasyona katkı sağlamasına ve proteinürinin gelişmesine katkı sağlayabildiği de izlenmiştir.<sup>8</sup>

İmmünitenin düzenlenmesinde önemli etkileri olan komplemanlar proinflamatuvar proteinlerdir. İnflamatuvar bozukluklar ve enfeksiyon hastalıkları (herediter veya edinsel) komplemanların aktivasyonuna neden olabilmektedir. İmmünohistokimyasal metotlarla glomerüllerde dekar- akselere- faktör (DAF), rodent- spesifik C1 ilişkili proteinler tanımlanmış ve bu proteinlerin podositleri inflamasyon ve hasara karşı koruyabildiği izlenmiştir. Kompleman aktivasyonu ve regülasyonu ile adaptif immün sistem tarafından lenfositlerdeki ve dendritik hücrelerdeki C3/C5-bağlayıcı proteinler etkili olmaktadır. Örneğin; B

lenfositler antijenlere karşı hümmoral yanıtı başlatmaktadır. T lenfositler de kompleman proteinlerinin üretimine neden olmakta ve sonuç olarak kompleman aktivasyonu gerçekleşmektedir. Özetle, kompleman yolunun aktivasyonu immün sistemin aktivasyonuna ve inflamasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Komplemanların aşırı aktivasyonu ve/veya anormal regülasyonlarının birçok böbrek hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Örneğin; daha çok endotelde tanımlanan ve alternatif yolu düzenleyen DAF eksikliği nedeni ile; hemolitik üremik sendromda böbrek hastalığının gelişebilmesi gibi birçok böbrek hastalığında (sistemik lupus eritematozus, fokal segmental glomerüloskleroz, membranoproliferatif glomerülo nefrit gibi) kompleman aktivasyonunun ilişkisi bilinmektedir. Tüm dünyada yapılan eksperimental çalışma sonuçları, immün sistemde patolojik durumlarda kompleman sisteminin düzenindeki değişikliklerin böbrek hastalıklarında ve nefrotik sendrom gelişiminde önemli rolü olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler değerlendirilerek, nefrotik sendrom tedavisinde kompleman aktivasyonunun engellenmesi de önemli hedeflerden biri olmuştur.<sup>12</sup>

## İDİYOPATİK NEFROTİK SENDROM TEDAVİSİNE GENEL YAKLAŞIMLAR

### TEDAVİ HEDEFLERİ

Erişkinlerde yapılan renal biyopsilerin sonuçlarında en sık saptanan glomerüler hastalıkların İNS ve fokal segmental glomerüloskleroz olduğu saptanmıştır. Türkiye'de İNS histopatolojik tanı oranı %32,70 olup, birçok Avrupa ülkesinden daha sık İNS tanısı konulduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup>

Böbrek fonksiyon kaybına ve böbrek dışı organlarda önemli komplikasyonlara neden olabilen İNS tedavisi ile ilişkili erişkinler arasında yapılmış sistemik araştırmalar yeterli değildir. Tedavi ve başarısı konusunda fikir ayrılıkları mevcuttur. Ancak, İNS tedavisinde proteinürinin öncelikli tedavi hedefi olması konusunda görüş birliğine varılmıştır. Uzun süreli çalışma sonuçlarında, İNS'de; proteinüri varlığı için kısmi veya tam iyileşme gelişmesi durumunda son dönem böbrek hastalığı riskinin %0,00 ve mortalite oranının %2,00 olabileceği, ancak nef-

rotik düzeyde proteinürinin devam etmesi durumunda mortalite oranının %11,00 ve son dönem böbrek hastalığı gelişme riskinin %19,00'lara ulaşabileceği gösterilmiştir.<sup>14</sup> Bu nedenle, İNS komplikasyonları ya da böbrek fonksiyonlarındaki azalma göz önüne alınarak; immünsüpresif tedavi başlanmasının gerekli olduğu kabul edilmiştir.<sup>15</sup>

Tedavideki gecikmelerin, gereksiz immünsüpresif tedavi uygulanmasına ve ciddi yan etkilere, tedavi komplikasyonlarına (enfeksiyon ve malign tümör gelişme riski artışı gibi), ayrıca hastanede yatış sıklığının ve yatış süresinin uzamasına neden olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, hastalara doğru zamanda ve ırk, yaş, cinsiyet ve klinik özellikleri değerlendirilerek tedavi uygulanması önemlidir.

Tedaviye anjiyotensin konverting enzim [angiotensin converting enzyme (ACE)] inhibitörleri, lipid düşürücü ve diüretik tedavi ve yaşam tarzında yapılan değişikliklerin eklenmesi (beslenmenin düzenlenmesi, obezitenin önlenmesi gibi) immünsüpresif tedavinin başarısına katkı sağlamaktadır. Tedavide ilk basamak immünsüpresif tedavi olarak steroid tedavisinin verilmesi gerektiği ve steroid dirençli veya steroid tedavisi için uygun olmayan hastalarda (kontrolsüz diabetes mellitus, hipertansiyon varlığı gibi) diğer immünsüpresif tedavilerin tercih edilmesi önerilmektedir.

İNS tedavisindeki genel yaklaşımlar kısaca aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Hastadaki klinik ve analiz sonuçlarına göre problemlerin belirlenmesi ve tedavilerin yapılması:

a) Ödem tedavisi: Tuz kısıtlaması, diüretik tedavi.

b) Gerek tedavi yan etkileri; gerekse yaşam koşulları nedeni ile gelişen obezitenin önlenmesi, uygun yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması.

c) Protein, karbonhidrat ve yağ içeren gıdaların kısıtlanması.

2. Başlangıçta immünsüpresif tedavi olarak steroid başlanması ve destekleyici tedavi olarak lipid düşürücü tedaviler, ACE inhibitörleri, diüretik tedavi ve antikoagülan tedavi gerekliliğinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

3. Steroid tedavisine dirençli veya steroid tedavisi uygun olmayan hastalarda; diğer immünsüpresif tedavilerin, hastanın klinik özellikleri, yaş, cinsiyet, ırk gibi özellikleri, analiz sonuçları ve hastaya tedavi uygulayacak kliniğin tecrübesine göre düzenlenmesi gerekliliği kabul edilmektedir.

## İDİYOPATİK NEFROTİK SENDROM TEDAVİSİNDE İMMÜNOPATOGENEZİN ETKİLERİ

Proteinüri gelişiminde; podosit proteinlerindeki gen mutasyonlarının ve inflamasyonun öneminin anlaşılması immünsüpresif tedavilerin; önemini daha da artırmıştır. İNS dâhil nefrotik sendromla seyreden glomerüler hastalıkların tedavisinde; immünsüpresif tedavi verilerek inflamasyonun baskılanması (monosit ve makrofajların inflamasyon bölgesine göçünün ve sitokin salgılanmasının önlenmesi, T ve B lenfositlerin çoğalmasının ve anormalliklerinin önlenmesi, hücre siklusunun düzenlenmesi gibi) tedavi hedefi olmuştur.

İNS tedavisinde; tedavi etkinliğinin, steroid tedavisine alınan yanıt ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Steroid tedavisine yanıt alınması; proteinürinin, minimal değişiklik hastalığı ile ilişkisini ve hastalığın ilerlemesinin engellenebileceğini ifade ederken, steroid tedavisine direnç; proteinürinin fokal segmental glomerüloskleroz ve mezangioproliferatif değişikliklerle ilişkisini ve hastalık seyrinin kötü olabileceğini gösterdiği kabul edilmiştir.<sup>16</sup> Sekiz hafta steroid tedavisine rağmen; tedavi yanıtı alınamıyorsa (proteinüri >3 g/gün) steroid tedavi direncinden bahsedilmelidir. Steroid dirençli hastalarda; kullanılabilen başlıca diğer immünsüpresif ilaçlar; alkilleyici ilaç grubu, örneğin; siklofosamid, klorambusil, kalsinörin inhibitörleri (CNIs), siklosporin and takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), rituksimab ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) olarak sıralanabilir.<sup>17</sup>

Steroid dirençli hastalarda alkilleyici ilaçlar tedaviye eklenebilmektedir. Alkilleyici tedaviler; genellikle nefrotik düzeyde proteinüri varlığında böbrek fonksiyonları normal ve normale yakın ise tercih edilmektedir. Alkilleyici ilaçların tek başlarına kullanımları ile alkilleyici ilaçlarla birlikte kortikosteroid tedavilerinin kullanılmalarının ba-

şarı oranları karşılaştırıldığında farklılık saptanmamıştır. Ancak, uzun dönemde tek başına alkilleyici tedavi kullanılan İNS'li hastalarda ciddi yan etkiler gelişebileceği görülmüştür. Miyelosüpresyon, özellikle; lökopeni, enfeksiyonlar, hemorajik sistit ve gastrointestinal problemler (peptik ülser, bulantı, kusma ve karaciğer fonksiyon bozuklukları) gibi yan etkiler izlenmiştir. Alkilleyici ajanlara yanıt alınamayan hastalarda, özellikle; hastalığın ilerleyişi orta ve yüksek derecede riskli ise CNI's (kalsinörin inhibitörleri: siklosporin, takrolimus) tedavisine geçilmesi genel olarak önerilmiştir. CNI's kullanımı ile hastaların yaklaşık %80,00'inde hastalık ilerleyişinin gerilediği ve iyileşmenin görülebildiği çalışmalar sonucu izlenmiştir. CNI's ile tedavide yüksek riskli hastalarda, uzun dönemde böbrek fonksiyonlarının azalabildiği de saptanmıştır. CNI's ile tedavi edilen hastalarda; hastalık ilerleyişinin gerilemesi ve iyileşme oranı alkilleyici ajan verilen hastalara göre daha yüksek bulunurken, hastalık tekrarlama oranlarının farksız olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. CNI's ile tam iyileşme sağlanmışsa üç-dört ay, kısmi iyileşme sağlanmışsa bir-iki yıl tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. CNI's ile tedaviye yanıt alınamayan (altı ayda proteinüri %50,00 ve üzerinde azalmıyorsa) İNS'li hastaların tedavisinde, alternatif olarak kombine tedavi; sitotoksik ajan ile birlikte

kortikosteroid tedavisi verilmesi önerilmektedir. Son yıllarda steroid ve siklosporin tedavisine dirençli hastalarda mikofenolik asit metabolitinin kullanımı önerilmiş; ancak tedavi başarısı konusunda netlik kazanılamamıştır. Mikofenolik asit metabolitleri; T ve B lenfosit hücrelerinin artışı beraber inhibe etmekte ve B lenfositlerinin antikor üretimine engel olmaktadır. İlaveten, vasküler düz kas hücrelerine, mezengial hücre artışına, nitrik oksit sentetaz aktivasyonuna engel olarak aktive T-hücrelerinde apoptozu başlatmaktadır.<sup>18</sup>

Esasen; B-hücreleri üzerine etkili olabilen ve kullanılan bir başka immünsüpresif ilaç da rituksimabdır. Rituksimab, kimerik murin/insan monoklonal immünglobulin (Ig) G1 antikoru olup, B-hücre farklılaşma belirteci olan CD20 üzerinde etkilidir. B-hücrelerinde iyileşme başlatarak yaklaşık altı ayda tedavi tamamlanmaktadır. Özellikle; steroid bağımlı hastalarda proteinüriyi azalttığı ve iyileşme sağladığı görülmüştür. Ayrıca, rituksimabın hayatı tehdit eden ciddi yan etkilere neden olmaması tedavide tercih edilmesine sebep olmuştur. Genel yaklaşım, sık tekrarlayan ve diğer immünsüpresif tedavilerle yan etkiler görülen hastalarda rituksimab tedavisinin tercih edilmesi yönündedir.<sup>19</sup>

Bunlara ilaveten böbrek hastalıklarında otofajinin faydalı etkileri görülmüş, ancak mekanizması net olarak açıklanamamıştır. Otofajinin; böbrek hü-

**TABLO 1:** İdiyopatik nefrotik sendrom tedavisinde kullanılabilen immünsüpresif ilaçların etki mekanizmaları.

İmmünsüpresif tedavide kullanılan ilaçlar	İmmünsüpresif ilaçların etki mekanizmaları
Kortikosteroidler	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Monosit ve makrofajların IL-1 salgılamasını önlerler</li> <li>■ Aktive lenfositlerin G1 fazından S fazına geçişini engellerler</li> <li>■ Monosit makrofaj, polimorfonükleer lökositlerin göçünü ve fagositoz yeteneğini önlerler</li> <li>■ Kompleman sisteminin aktivasyonunu engellerler</li> </ul>
Siklofosamid	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ DNA replikasyonunu önleyerek sitotoksik etki gösterir</li> </ul>
Siklosporin	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ T lenfositlerin aktivasyonunu IL-2 sentez ve salınımını azaltır</li> </ul>
Takrolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ IL2 yapımını bloke eder ve T-hücrelerin proliferasyon sinyalini engeller (IL-2, IL-9, IL-10)</li> </ul>
Mofetil mikofenolat	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Monosit çoğalmasını ve süperantijenlerle uyarılmış sitokinlerin yapımını önler</li> <li>■ Aktive B lenfositlerden antikor üretimini engeller</li> </ul>
Rapamisin	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hücre büyümesini engeller</li> <li>■ Hücre siklusunun progresyonu (G1'den S fazına geçiş) engeller</li> <li>■ Proteinlerin M-RNA ribozomal translasyonunu önler</li> </ul>
Ritüksimab	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ B Lenfositlerin opsonizasyonuna neden olur</li> <li>■ CD20 yüzey antijenini üreten B lenfositleri azaltır</li> </ul>
mTOR inhibitörleri	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sitokinlerle aktive olacak T ve B lenfositlerinin çoğalmasını engeller</li> </ol>

relereinden daha çok podositler üzerinde etkili olduğu ve vital sitoprotektif etkisiyle podosit hasarını önleyebileceği düşünülmüştür. mTOR inhibitörleri (rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi), hücre büyümesi ve metabolizmasında önemli role sahiptir ve otofaji indüksiyonunu negatif olarak etkileyerek ve podosit hasarı üzerinde olumlu etki sağlayabilmektedir.<sup>20</sup> mTOR inhibitörü olan rapamisin kullanılabilen bir ilaç olup; etkisini mTOR aktivitesini engelleyerek ve otofajiyi başlatarak gerçekleştirdiği in vitro çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Rapamisin tedavisi sonrası proteinürinin azaldığının gösterilmesi ve böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinin saptanmaması mTOR inhibitörlerinin; daha yaygın kullanılmasını sağlamıştır.<sup>21</sup>

İNS tedavisinde birçok farmakoterapötik yaklaşım mevcuttur. Her bir klinik, tedavide farklı protokoller uygulamaktadır. Genel görüş, klinik tecrübelerin, hastaların klinik özelliklerinin, tedavi yan etkilerinin, tedavi masrafları ve tedavi süresi gibi pek çok faktörün değerlendirilerek tedavi düzenlemesi yapılması yönündedir. Bu nedenle, tedavi başarısı ve tedavi seçimi netlik kazanmamıştır ve problem olmaya devam etmektedir. Günümüzde uygulanan tedavilerin başarı ve etkilerini karşılaştıran çalışmalar sonucunda, İNS tedavilerini karşılaştıran kontrollü çalışmalara gerek olduğu kabul edilmiştir.

İNS tedavisinde; kliniklerde yaygın kullanılabilen immünsüpresif tedaviler ve etki mekanizmaları Tablo 1’de görülmektedir.<sup>22-24</sup>

**TABLO 2:** Steroid dirençli hastalarda yaygın olarak kullanılan immünsüpresif ilaçlar ve tedaviye yanıt oranları.

İmmünsüpresif ilaçlar	Tedaviye yanıt oranları (%)
<b>Kalsinörin inhibitörleri</b>	
Siklosporin ve prednizolon	50,00-80,00
Takrolimus ve prednizolon	70,00-85,00
<b>Siklofosamid</b>	
Oral siklofosamid ve prednizolon	25,00-30,00
İntravenöz siklofosamid ve prednizolon	40,00-65,00
<b>Pulse kortikosteroid</b>	
İntravenöz metilprednisolon, prednizolon ve oral siklofosamid	40,00-70,00
İntravenöz deksametason, prednizolon ve oral siklofosamid	30,00-50,00

Steroid dirençli hastalarda immünsüpresif tedavi ile elde edilen iyileşme oranlarının ortak sonuçları Tablo 2’de görülmektedir.<sup>22,25</sup>

“Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)” Kılavuz önerileri göz önüne alınarak erişkinlerde İNS (idiyopatik minimal değişiklik hastalığı ve fokal segmental glomerüloskleroz) tedavisine genel yaklaşımlar Tablo 3 ve Tablo 4’te görülmektedir.<sup>26</sup>

## SONUÇ

Glomerüler hastalıkların tedavisi konusu netlik kazanmamıştır. Son yıllarda podosit sinyal yolağının ve podositlerdeki genetik mutasyonların glomerü-

**TABLO 3:** “Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)” Kılavuz önerileri göz önüne alınarak erişkinlerde idiopatik minimal değişiklik hastalığı tedavisinde genel yaklaşımlar.

<b>Kortikosteroid tedavisi</b>
Hastanın tedavisine engel diğer hastalıklar yoksa başlangıç tedavisi olarak önerilir (Tedavi verilmesinin önerilmediği diğer hastalıklar: Osteoporotik kırık, psikoz, kontrolsüz hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı gibi)
Tedavide kortikosteroid başlangıç dozu: 1 mg/kg/gün tek doz oral kortikosteroid (günlük total doz <80 mg/gün) ya da 1 mg/kg/gün, günde iki doza bölünerek oral kortikosteroid (günlük total doz < 120 mg/gün) verilmesi önerilir
Tedavi süresi: Başlangıç tedavi dozu verilerek en az dört, en fazla 16 hafta tedaviye devam edilmesi; hastalık iyileşene kadar doz azaltılarak tedavinin sürmesi ve tam iyileşme sağlandıktan altı ay sonra kortikosteroid tedavisinin sonlandırılması kabul edilir
<b>Steroid dirençli veya steroid kullanımının uygun olmadığı hastalarda tedavi</b>
Oral siklofosamid tedavisi: Günlük tek doz olarak (2-2,50 mg/kg/gün) verilmesi ve tedavi süresinin 8 hafta sürmesi önerilir
Oral takrolimus tedavisi: Günlük iki doz hâlinde (0,05- 0,1 mg/kg/gün) verilmesi ve tedavinin 1- 2 yıl sürmesi önerilir
Mofetil mikofenolat tedavisi: Siklofosamid veya takrolimus tedavisine rağmen iyileşme sağlanamayan durumlarda veya ilaç yan etkileri (infertilite, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gibi) görülmesi hâlinde tercih edilir. Günde iki doz hâlinde (500-1000 mg x 2/gün) verilmesi ve tedavinin bir-iki yıl sürmesi önerilir

**TABLO 4:** “Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)” Kılavuz önerileri göz önüne alınarak erişkinlerde idiyopatik fokal segmental glomerüloskleroz tedavisinde genel yaklaşımlar.

<b>Kortikosteroid tedavisi</b>
Tedavi verilmesini engelleyecek diğer hastalıklar yoksa başlangıç tedavisi olarak önerilir (Tedavi verilmesinin önerilmediği hastalıklar: Osteoporotik kırık, psikoz, kontrolsüz hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı gibi)
Tedavide kortikosteroid başlangıç dozu: 1 mg/kg/gün tek doz oral kortikosteroid (günlük total doz <80 mg/gün) ya da 1 mg/kg/gün, günde iki doza bölünerek oral kortikosteroid (günlük total doz <120 mg/gün) verilmesi önerilir
Tedavi süresi: Başlangıç tedavi dozu verilerek en az dört, en fazla 16 hafta tedaviye devam edilmesi; hastalık iyileşene kadar doz azaltılarak tedavinin sürmesi ve hastalıkta tam iyileşme sağlandıktan altı ay sonra kortikosteroid tedavisinin sonlandırılması kabul edilir
<b>Steroid dirençli veya steroid kullanımının uygun olmadığı hastalarda tedavi</b>
Oral siklosporin tedavisi: Günlük iki doz olarak (5 mg/kg/gün) verilmesi ve tedavi süresinin en az dört-altı ay sürmesi ve tedavi esnasında kısmi iyileşme saptandıysa tedavinin en az 12 ay verilmesi ve doz azaltılarak kesilmesi önerilir
Mofetil mikofenolat ve yüksek doz deksametazon tedavisi: Siklosporin tedavisine rağmen hastalık iyileşmesi sağlanamayan veya ilaç yan etkileri (infertilite, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gibi) görülen hastalarda tercih edilir

ler hastalıkların gelişiminde esas rol oynadığı kabul edilmiştir. Bu nedenle günümüzde; glomerüler hastalıkların tedavisinde glomerüler podositleri hedef

alan immünsüpresif tedavilerin kullanımını tedavi hedefi olmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Canetta PA, Radhakrishnan J. The evidence-based approach to adult-onset idiopathic nephrotic syndrome. *Front Pediatr* 2015;3:78.
- Cara-Fuentes G, Wasserfall CH, Wang H, Johnson RJ, Garin EH. Minimal change disease: a dysregulation of the podocyte CD80-CTLA-4 axis? *Pediatr Nephrol* 2014;29(12):2333-40.
- Catran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007;72(12):1429-47.
- Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing endstage renal disease. *Kidney Int* 2003;63(4):1468-74.
- Jaffer AT, Ahmed WU, Raju DS, Jahan P. Foothold of NPHS2 mutations in primary nephrotic syndrome. *J Postgrad Med* 2011;57(4):314-20.
- Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(3):381-99.
- Araya CE, Wasserfall CH, Brusko TM, Mu W, Segal MS, Johnson RJ, et al. A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21(5):603-10.
- Souto MF, Teixeira AL, Russo RC, Penido MG, Silveira KD, Teixeira MM, et al. Immune mediators in idiopathic nephrotic syndrome: evidence for a relation between interleukin 8 and proteinuria. *Pediatr Res* 2008;64(6):637-42.
- Fearn A, Sheerin NS. Complement activation in progressive renal disease. *World J Nephrol* 2015; 4(1):31-40.
- Zhang LW, Wang LP. [Recent advances in the research on mechanisms underlying podocyte-specific gene mutation-related steroid-resistant nephrotic syndrome]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2014;16(1):99-102.
- McCarthy HJ, Bierzynska A, Wherlock M, Ognjanovic M, Kerecuk L, Hegde S, et al; RADAR the UK SRNS Study Group. Simultaneous sequencing of 24 genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(4):637-48.
- Naik A, Sharma S, Quigg RJ. Complement regulation in renal disease models. *Semin Nephrol* 2013;33(6):575-85.
- Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population based survey of Chronic REnal Disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1862-71.
- Waldman M, Austin HA. Controversies in the treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009 ;5(8):469-79.
- Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, Dart A, Mammen C, Pinski M, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: management of nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2014;63(3):354-62.
- Peco-Antić A. [Management of idiopathic nephrotic syndrome in childhood]. *Srp Arh Celok Lek* 2004;132(9-10):352-9.
- Manrique-Rodríguez S, Fernandez-Llamazares CM, Sanjurjo-Saez M. Pharmacotherapeutic review and update of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pharm World Sci* 2010;32(3):314-21.
- Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothnathan R, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002;61(3):1098-114.
- Takei T, Nitta K. Rituximab and minimal change nephrotic syndrome: a therapeutic option. *Clin Exp Nephrol* 2011;15(5):641-7.
- Feng Z, Zhang H, Levine AJ, Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(23):8204-9.
- Inoki K, Huber TB. Mammalian target of rapamycin signaling in the podocyte. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(3):251-7.
- Podracká L, Matoušovic K. Practice guideline and trends for immunosuppressive treatment of glomerulonephritides according to KDIGO (Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis). *Vnitř Lek* 2013;59(2):113-8.
- Arnold DF, Misbah SA. Rituximab for patients with nephrotic syndrome. *Lancet* 2015;385(9964):226.
- Saito T. [Treatment and prognosis of idiopathic membranous nephropathy in guidelines for nephrotic syndrome]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2011; 53(5):708-12.
- Indian Society of Pediatric Nephrology, Gulati A, Bagga A, Gulati S, Mehta KP, Vijayakumar M. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2009;46(1):35-47.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2(2):139-274.