



SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSUSDA IV CYCLOPHOSPHAMİDE VE ORAL PREDNİZOLONDAN OLUŞAN İMMUNSUPRESİF TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet ÇOBANOĞLU¹, Mustafa TEKÇE¹, Haluk SARGIN¹, Mehmet SARGIN¹,
Mesut ŞEKER¹, Demet TAŞAN¹, Nilgün AKBULUT¹, Taflan SALEPÇİ¹, Ali YAYLA¹

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) bir immunkompleks hastalığıdır. Bu çalışmada SLE vakalarında IV cyclophosphamide (CPM) ve oral prednizolondan oluşan immunsupresif tedavinin etkinliği değerlendirilmiştir. 1999–2001 yılları içinde SLE tanısı konulan; immunsupresif, antitrombosit ve ACE inhibitörler ile en az 6 ay tedavi edilen 10 olgunun tedaviye yanıtları incelendi. Tamamı erişkin gruptan olan hastaların yaş ortalaması 29±4,6 (20-35) yıl idi. Vakaların 9'u kadın ve 1'i erkek idi. 9'u nefritik sendrom, 1'i nefrotik sendrom kliniğinde olup 9'unda hipertansiyon vardı. 12 ay süre ile takip edilen 10 hastanın proteinüri/gün değeri; başlangıçta 2,5±0,6 gr/dl iken 3. ayda 1,3±0,4 gr/dl, 6. ayda 1,19±0,2 gr/dl, 12. ayda 1,1±0,1 gr/dl'ye düştü (p<0.01). Vakaların başlangıçta kreatinin klerensi 60,7±28,6 ml/dk idi, daha sonraki takiplerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). Sonuç olarak SLE'de immunsupresif olarak kullandığımız IV CPM ve oral prednizolon tedavisinin yararlı olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Sistemik lupus eritematosus, glomerülonefrit, siklofosfamid

EVALUATION OF THE EFFICACY OF IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT THAT CONSISTED OF CYCLOPHOSPHAMIDE IV AND ORAL PREDNISONONE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a immunecomplex disease. In this study the efficacy of immunosuppressive treatment that consisted of cyclophosphamide IV and oral prednizolon were evaluated on SLE patients. Treatment response of 10 patients who were diagnosed as SLE between 1999-2001 and were treated with immunosuppressives, antithrombolytics and ACE inhibitors at least six months. All of the patients were adult and mean age of them was 29±4,6 (20-35) years. 9 of them were women and 1 of them was man. 9 of them were nephritic syndrome, 1 of them was nephrotic syndrome and 9 of them were hypertensive. Protein in the urine/day of 10 patients that were followed up 12 months, was 2,5±0,6 gr/dl initially and then was 1,3±0,4 gr/dl at third month, was 1,19±0,2 gr/dl at sixth month and was 1,1±0,1 gr/dl at 12th month (p<0.01). Initially mean creatinine clearance result of patients was 60,7±28,6 ml/min; there wasn't a statistically significant difference at following visits (p>0.05). As a conclusion it was seen that CPM (IV) and oral prednisonone treatment which we used as immunosuppressive was effective in SLE.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, glomerulonephritis, cyclophosphamide

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) bir immunkompleks hastalığıdır. Böbrek, santral sinir sistemi, eklem, deri, akciğer, karaciğer ve gastrointestinal sistem etkilenebilir¹. Patogenezinde genetik ve çevresel faktörler rol oynar. İmmunkompleksdeki otoantikorlar doku hasarına yol açar. SLE tanısı koymak için; raş, diskoit lupus, fotosensitivite, oral ülserler, artrit, serozit, glomerülonefrit, pansitopeni, nörolojik belirtiler, ANA pozitifliği, anti DNA pozitifliği gibi kriterlerden en az 4 tanesinin olması gerekir.

Lupus nefritinde günde 0,5 gramdan fazla proteinüri ve idrar sedimentinde bol dismorfik eritrositler, granüle silendirler, eritrosit silendirleri ve yağ cisimcikleri görülebilir. İmmunkompleksler glomerüllerde birikir, çevresel ve genetik faktörler ve kompleman aktivasyonu, hipertansiyon, endotel hasarı ile renal hasar oluşur². Bu çalışmada SLE vakalarında IV cyclophosphamide ve oral prednizolondan oluşan immunsupresif tedavinin sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği'nde 1999–2001 yıllarında SLE tanısı konulan 10 hasta çalışmaya alındı. Vakaların 9'u kadın 1'i erkek idi

ve yaş ortalaması 29±4,6 (20-35) yılı. İdrar sedimenti, en az ayda bir olmak üzere hastalar her kontrole gelişinde değerlendirildi. Kreatinin klirensi, günlük proteinüri, C₃, ANA, anti DNA, ANCA, HbsAg, anti HCV, anti HIV, kan proteinleri, kolesterol, trigliserit ve hemogram bakıldı.

Tedavi olarak; kreatinin klirensi 50 ml/dk üzerinde ise 0,75 g/m² ye, altında ise 0,50 g/m² ye cyclophosphamide (CPM) 6 ay süre ile ayda 1 kez olmak üzere 1000 ml %5 dekstroz içine konulup 4 saatte verildi. İnfüzyondan önce 1 amp. metkloamid iv yapıldı. Aynı anda hastaya oral prednizolon 1 mg/kg başlandı. 6 hafta süre ile bu dozda devam edildi 10 günde 10 mg azaltıldı. 3 ay sonra 20 mg'a inilerek 6. ayın sonuna kadar 20 mg ile devam edildi. Steroide bağlı yan etkiler çıkarsa idame dozu daha erken dönemde 8 mg ile devam edilecek şekilde azaltıldı. 6 ay sonra hastalar tekrar değerlendirilip gerekirse idrar sedimenti aktif, proteinürisi devam eden hastalara 3 ayda bir CPM verilecek şekilde tedavi 9 küre tamamlandı.

Ayrıca hastalara; dypridomol tb 75 mg 3x1, enalapril tb 10 mg 1x1 (hem antihipertansif hem de antiproteinürik amaçla), aspirin 0,5g 1x1, simvastatin tb 10 mg 1x1 (hiperlipidemi var ise) yine gerekiyorsa antihipertansif olarak kalsiyum kanal blokerleri, ödemi olanlara furosemid tb 40 mg 1x1, steroidin ve aspirinin mideye olan yan

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Dahiliye Kliniği



etkilerini azaltmak amacıyla famotidin 40 mg 1x1 verildi. Beslenme açısından hastalara tuzsuz, 60 g/gün proteinli diyet verildi.

BULGULAR

En az 6 ay süre ile izlenen 10 olgunun 7'si ilk 1 ay içinde, 3'ü ise 2 ay içinde başvurmuştu. Hastalık başlangıcından itibaren hekime başvuru süresi ortalama $1,4 \pm 0,4$ ay olarak saptanmıştır. Hastaların ilk başvurusu esnasında yapılan değerlendirmede, 8'inde (%80) raş, 6'sında (%60) artrit, 3'ünde (%30) perikardit, 10'unda (%100) glomerülonefrit, 7'sinde (%70) fotosensitivite, 4'ünde (%40) oral ülserler, 4'ünde (%40) pansitopeni, 10'unda (%100) ANA pozitifliği, 4'ünde (%40) nörolojik belirtiler, 2'sinde (%20) diskoit lupus, 10'unda (%100) anti DNA pozitifliği vardı (Tablo I).

Tablo I. İV CPM ve oral steroid alan SLE'li hastaların ilk müracaatlarındaki klinik bulgular

Klinik Bulgular	n (görülme sıklığı)
Raş	8 (%80)
Artrit	6 (%60)
Perikardit	3 (%30)
Glomerülonefrit	10 (%100)
Fotosensitivite	7 (%70)
Oral ülserler	4 (%40)
Pansitopeni	4 (%40)
ANA pozitifliği	10 (%100)
Nörolojik belirtiler	4 (%40)
Diskoit lupus	2 (%20)
Anti DNA	10 (%100)
Hipertansiyon	9 (%90)

5 hastaya böbrek biopsisi yapıldı. 5 hasta ise biyopsi yaptırmayı kabul etmedi. Biyopsilerdeki patolojik bulgular değerlendirmeye alınmıştır. Renal biyopsi yapılan hastaların ortalama glomerül sayısı $17,4 \pm 4,8$ (12-25) bulundu (Tablo II).

Tablo II. Renal biyopsilerdeki patolojik bulgular

No	Işık Mikroskobu				
	Glomerül sayısı	Yarım ay	Skleroz	Int. hücre infiltrasyonu	GBM kalınlığı
1	15	-	-	+	-
2	25	-	1	+	+
3	18	-	3	+	+
4	12	-	2	+	+
5	17	-	-	+	-

Hastaların başlangıçta proteinüri değeri $2,35 \pm 0,6$ gr/dl iken, 3. ayda $1,3 \pm 0,4$ gr/dl, 6. ayda $1,19 \pm 0,2$ gr/dl, 12. ayda $1,1 \pm 0,1$ gr/dl bulundu ($p < 0,01$). Kreatinin klirens değerleri; başlangıçta $60,7 \pm 28,6$ ml/dk, 3. ayda $61,8 \pm 19,1$ ml/dk, 6. ayda $59,6 \pm 17,0$ ml/dk, 12. ayda $53,0 \pm 31,5$ ml/dk bulundu ($p > 0,05$). Kreatinin klirens değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo III).

Tablo III. Hastaların başlangıç ve takipleri sırasında ortalama kreatinin klirensi ve proteinüri değerleri

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	p
Kreatinin klirensi (ml/dk)	$60,7 \pm 28,6$	$61,8 \pm 19,1$	$59,6 \pm 17,0$	$53,0 \pm 31,5$	NS
Proteinüri (g/gün)	$2,35 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,4$	$1,19 \pm 0,2$	$1,19 \pm 0,2$	$< 0,01$

6. ayında hamile olan bir hasta akut böbrek yetmezliği nedeni ile acilen hemodiyalize alındı. 5 kez hemodiyaliz uygulandı. Hasta medikal abortus sonrası hemodiyalizden çıkarıldı. Hastaların aylık kontrollerinde ANA ve anti-DNA negatifleşti, klinik bulguları ve idrar sedimentlerinde de düzelme görüldü.

TARTIŞMA

SLE kronik immunkompleks hastalığıdır. İmmunkompleksler akut inflamatuvar yanıtta, daha sonra kronik inflamatuvar yanıtta ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açmaktadır. İmmunkompleksler böbrekte depolandığında trombositler aktive olmakta, bazı mediatörler, büyüme faktörleri, PDGF (platelet derived growth factor) ve sitokinler renal patolojinin ilerlemesine neden olmaktadır³. Bu nedenlerle immunkompleks yapımını azaltmak için immunosupresif ve sitostatik ajanlar kullanılmaktadır. Yine trombosit agregasyonunu azaltmak için aspirin ve dypidomol değişik dozlarda verilmektedir⁴. Bu bilgiler ışığında biz de SLE vakalarında IV cyclophosphamide ve oral prednizolondan oluşan immunosupresif tedavi protokolü uyguladık.

Eiser ve arkadaşları, iv pulse CPM'i tip IV lupus nefritinde kullanmışlardır. Böbrek biyopsilerinde benzer aktivite ve kronisite indekslerine sahip iki grup ele alınmış, iv pulse CPM'in etkisinde azalma olmaksızın, daha düşük kümülatif doza ve az toksik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir⁵. Yine tip IV lupus nefritli hastalarda Valeri ve arkadaşları prospektif bir çalışmada, 20 hastaya iv pulse CPM ($0,5-1$ g/m²) ve steroid (6 ay süreyle) vermişler; 15 hastada 12-18 ay sonra biyopsileri tekrar etmişler, 20 hastanın 19'unda klinik aktivitede lupus serolojisinde ve proteinüride azalma görmüşlerdir. Renal fonksiyon stabil kalmıştır. Remisyon meydana gelen hastaların çoğunda da histolojik aktivitede düzelme görülmüştür⁶. Zimmerman ve arkadaşları da, iv pulse CPM tedavisinin SLE'li hastalarda 5 yılda relapsları %10-50 azalttığını bildirmişlerdir⁷.

Diğer yandan, doğru histolojik tanı için ve kliniği normal ama böbrekte proliferatif GN başlamış olan sessiz lupus nefritini yakalamak için biyopsi yapılmalıdır. Ancak bizim hastalarımızdan 5'i renal biyopsiyi kabul etmedi. Renal biyopsinin ayrıca, WHO sınıflanan aktivite ve kronisite indekslerini belirlemede ve tedavi planı yapmakta faydası vardır. Persistan proteinüri, relaps nefrotik sendrom kliniği ve renal fonksiyonun hızla bozulması halinde re-biyopsi yapılmalıdır.



Tedavide kötü prognoz kriterleri; başlangıç kreatininin yüksek olması, hipertansiyon, nefrotik oranda proteinüri, nefrit alevlenmelerinin sık olmasıdır. Biyopside skleroz, interstisyel fibroz, kresentler olması da kötü prognoz belirtileridir. Ayrıca anemi, trombositopeni, hipoalbuminemi, C₃ düşüklüğü ve anti DNA yüksekliği kötü prognoz belirtileridir. Akut böbrek yetmezliği, santral sinir sistemi tutulumu, aktif idrar sedimenti, aktif serolojik bulgulara biyopsi beklenmeden immunsupresif tedavi yapılmalıdır. Tedavi ile anti DNA düşer, C₃ yükselir, idrar sedimenti düzelir, kan kreatininini düşer, kan proteinleri yükselir, proteinüri azalır. Bunlar klinikle beraber tedaviye olumlu yanıt kriterleridir. Tedavide steroid ve CPM'den başka Cyclosporin A, Mycofenelat mofetil (MMF), plazmaferez, azotiopurin, gen tedavisi de kullanılmaktadır.

Hastalarımızda steroidlere bağlı ciddi yan etki görmedik. CPM'e bağlı da sterilite, amenore, hemorajik sistit ve hipogonadizm yan etkilerinden hiçbirini hastalarımızda görmedik.

Sonuç olarak, bir immunokompleks hastalığı olan SLE'de immunsupresif olarak kullandığımız iv pulse CPM ve oral steroid tedavisinin yararlı olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Brenner MM, Rector FC. The Kidney. WB Saunders, second edition, 1981: 1443-53.
2. Main IW, Atkins R. Tcell, Cytokins and Growth Factors in GN. Current opinion in Nephro and Hyperten. 1995; 4: 354-7.
3. Hanna E. Growth Factors in GN. Nephrology forum Kid Int 1993; 43: 252-267.
4. Donadio JV, Anderson CF, Mitchell JC. Membranoproliferative glomerulonephritis. AP prospective clinical trials of platelet inhibitor therapy. N Eng J Med 1986; 21: 1420.
5. Eises AR, Grishman E, Dresmin S. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of type IV lupus nephritis. Clin Nephrol 1993; 3: 155-159.
6. Valeri A, Radhakrishnan J, Estes D, D'Agati V, Kapelman R, Peinis A, Filis R, Pirani C, Appel GB. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: A prospective five-year study. Clin Nephrol 1994; 42: 71-78.
7. Zimmerman R, Radhakrishnam J, Valer A, Appel G. Advances in the treatment of lupus nephritis. Annu Rev Med 2001; 52: 63-78.