

T1606

+



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEFROTİK SENDROM OLUŞTURULAN
RATLARDA İNTRAPERİTONEAL
İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİNİN BİYOKİMYASAL
VE HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ**

Dr. Seyhan ERİŞİR

Uzmanlık Tezi

T1606/1-1

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Sema AKMAN

(Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir)

"Bu çalışma Türk Nefroloji Derneği Antalya Şubesi tarafından desteklenmiştir"

Antalya, 2004

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
KISALTMALAR DİZİNİ	İv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Nefrotik Sendrom	4
2.1.1. Epidemiyoloji	6
2.1.2. Etyopatogenez	7
2.1.3. Histopatoloji	11
2.1.4. Klinik ve laboratuvar bulguları	13
2.1.5. Tedavi	16
2.2. İntravenöz immunglobulinin etkileri ve kullanımı	18
3. DENEKLER ve METOD	22
4. BULGULAR	25
4.1. Ratların ağırlık takipleri	25
4.2. Böbrek ağırlıkları	25
4.3. Kan basıncı değerleri	25
4.4. 24 saatlik idrar volümleri	26
4.5. İdrar protein düzeyleri	26
4.6. Serum albümin düzeyleri	26
4.7. Serum trigliserid düzeyleri	27
4.8. Serum kreatinin düzeyleri	27
4.9. Kreatinin klirensi	27
4.10. Histolojik analiz sonuçları	28
5. TARTIŞMA	38
6. ÖZET	44
7. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR DİZİNİ

AN	Adriamisin Nefropatisi
FSGS	Fokal segmental glomeruloskleroz
GBM	Glomerüler bazal membran
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
İNS	İdyopatik nefrotik sendrom
İVİG	İntravenöz immünglobulin
LT	Lenfotoksin
MHC	Major doku uyumu
MLH	Minimal lezyon hastalığı
NS	Nefrotik sendrom
Ra	Reseptör antagonisti
TGF	Transforming growth factor
Th	T helper
TNF	Tümör nekrozis faktör

(Alfabetik sıraya göre verilmiştir)

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Nefrotik sendrom kliniği ile seyreden hastalıklar	5
Tablo 2. Çocuklarda NS'da altta yatan renal patolojiler	6
Tablo 3. Kontrol ve tedavi gruplarının glomerüler skleroz indeksi ,total hasarlanma skoru ve interstisyel fibrozis skoru değerleri	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1. Sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı trase örneği	22
Şekil 2. Kontrol grubundaki ratların ağırlıklarının haftalara göre değişimleri	29
Şekil 3. Tedavi grubundaki ratların ağırlıklarının haftalara göre değişimleri	29
Şekil 4. Haftalara göre kontrol grubu sistolik kan basıncı değerleri	30
Şekil 5. Haftalara göre tedavi grubu sistolik kan basıncı değerleri	30
Şekil 6. Haftalara göre kontrol grubu diastolik kan basıncı değerleri	31
Şekil 7. Haftalara göre tedavi grubu diastolik kan basıncı değerleri	31
Şekil 8. Kontrol grubu idrar miktarlarının haftalara göre değişimleri	32
Şekil 9. Tedavi grubu idrar miktarlarının haftalara göre değişimleri	32
Şekil 10. Kontrol grubu idrar protein düzeylerinin haftalara göre değişimi	33
Şekil 11. Tedavi grubu idrar protein düzeylerinin haftalara göre değişimi	33
Şekil 12. Kontrol grubu serum albümin değerlerinin haftalara göre değişimleri	34
Şekil 13. Tedavi grubu serum albümin değerlerinin haftalara göre değişimleri	34
Şekil 14. Kontrol grubu serum trigliserid değerlerinin haftalara göre değişimleri	35
Şekil 15. Tedavi grubu serum trigliserid değerlerinin haftalara göre değişimleri	35
Şekil 16. Kontrol grubu serum kreatinin değerlerinin haftalara göre değişimleri	36
Şekil 17. Tedavi grubu serum kreatinin değerlerinin haftalara göre değişimleri	36
Şekil 18. Kontrol grubu kreatinin klirensi değerlerinin haftalara göre değişimleri	37
Şekil 19. Tedavi grubu kreatinin klirensi değerlerinin haftalara göre değişimleri	37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS) yoğun proteinüri, hipoalbüminemi ve ödem ile giden bir klinik tablodur. Primer veya sistemik bir hastalığa bağlı olarak gelişebilen glomerüllerin protein geçirgenliğindeki bozukluk ile ortaya çıkar. Çocuklarda genellikle primerdir ve bunların büyük çoğunluğu da ışık mikroskopunda minimal histolojik değişikliklerin görüldüğü minimal lezyon hastalığı (MLH) şeklindedir ve steroide cevap verir. Bu iki fenomen birbiriyle yakın ilişkilidir; fakat eş anlamlı olarak kullanılamaz. MLH olan olguların bir kısmı steroide cevap vermeyebilir ve steroide cevap veren olguların küçük bir kısmı da MLH'dan farklı histolojiye sahiptirler(1).

İdyopatik NS (İNS) tanısı alan çocuklarda ilk tedavi seçeneği olarak kortikosteroidler kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda İNS'ların %89-98 oranında steroide cevap verdiği bildirilmektedir. Fakat olguların %60-70'inde relaps gelişmektedir(2). Steroide dirençli NS'lularda tedavide kullanılan yüksek doz metil prednisolon, siklofosamid, klorambusil, siklosporin A, MMF gibi immunosüpresif ilaçlar ile elde edilen başarı %28'i geçmemektedir(1). Üstelik kullanılan ilaçların lökopeni, trombositopeni, enfeksiyonlara eğilim, gonadal toksisite, malignite geliştirme gibi yan etkileri vardır. Fokal segmental glomerülosklerozlu (FSGS) birçok hastada bu ilaçların da hastayı tedavi edici niteliği olmadığı bilinmektedir. Bu sebeple yeni tedavi seçenekleri aranmaktadır. Yokoyama ve arkadaşları (3) 1965-1989 yılları arasında immünglobulin tedavisi almış olan membranöz glomerülo nefrit olguları üzerinde yaptıkları araştırmada; düşük doz intravenöz immünglobulin (İVİG) alan hastaların bir kısmının kısa dönem izlemde remisyona daha erken girdiklerini tespit etmişlerdir. Monova ve arkadaşları (4) ise İNS veya Lupus nefriti tanısı almış olan olgularda uyguladıkları yüksek doz İVİG tedavisi ile belirgin klinik düzelme tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

İVİG intravenöz infüzyon için özel olarak hazırlanmış insan immun globulin solüsyonudur. İmmünglobulin preparatları klinikte ilk kez 1952 yılında immun yetmezlik tedavisi için kullanılmıştır(5). Halen primer veya sekonder immun yetmezlik durumlarında, enfeksiyon gelişme riski yüksek

preterm infantlarda, kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda, sepsis veya septik şokta, Guillian Barre Sendromu, kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati, multifokal motor nöropati gibi nörolojik hastalıklarda, akut dilate kardiyomyopati, idyopatik trombositopenik purpura ve Kawasaki Sendromu tedavisinde kullanılmaktadır(5-11). Ayrıca yüksek doz İVİG'in Lupus nefriti, immünglobulin (Ig) A nefropatisi ve Henoch Schönlein Purpurası , antinötrofilik antikor pozitif vaskülit, idyopatik membranöz nefropati, kompleman eksikliği ile birlikte görülen glomerülonefrit gibi çeşitli hastalıklarda yararlı etkileri olduğu bilinmektedir(3,12-16).

İVİG'in bu hastalıklardaki tedavi edici etkilerinin monosit/makrofaj ve nötrofiller üzerindeki Fc reseptör blokajı, sitokin üretiminin supresyonu ve sitokinlerin nötralizasyonu, kompleman aktivasyon inhibisyonu, antiidyotip supresyonu, B ve T hücre fonksiyonlarının azaltılması ve süper antijenlerin nötralizasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir(17-25).

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda ratlara koyun anti-rat Fx1A antiserumu verilerek insanlardaki membranöz nefropatinin, adriamisin veya puromisin aminonükleozid verilerek MLH ve FSGS'un deneysel modellerinin oluşturulabildiği gösterilmiştir(25-28). Adriamisin nefropatisinin (AN) patogenezinde adriamisinin metabolizması sırasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin, nitrik oksit üretimi ve apoptozisin rolü olduğu düşünülmektedir. İnterlökin(İL) -1'in de bu deneysel nefropatide proteinüri gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir(29-33). Günümüze kadar İNS etyopatogenezi üzerine yapılan çalışmalar sonucunda relaps sırasında T lenfosit alt grup dağılımında Th2 yönüne kayma, mitojenlere anormal cevap ve bazı lenfokinlerin üretiminde artış olduğu saptanmıştır.

Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar üzerine immunomodulatuvar etkisi olduğu bilinen İVİG'in bu deneysel NS modeli üzerine de sitokin üretimi düzenlenmesi yoluyla etkili olabileceğini düşündük. Daha önce erişkin NS olgularında İVİG'in klinik etkinliği araştırılmış olmakla birlikte; etik nedenlerle histopatolojik değişiklikler yeterince araştırılmamıştır. Ayrıca deneysel olarak geliştirilmiş MLH veya FSGS modellerinin hiçbirinde İVİG tedavi seçeneği olarak kullanılmamıştır. Amacımız; ratlarda

deneyel NS model oluşturarak, İVİG'in bu model üzerinde biyokimyasal ve histopatolojik etkilerini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom primer veya sistemik bir hastalığa sekonder olarak gelişen, ağır proteinüri (40 mg/m²/saat), hipoalbüminemi(<3gr/dl), hiperlipidemi ve ödem ile seyreden bir klinik tablodur. Çocuklarda genellikle primerdir ve bunların çoğunluğu da ışık mikroskopunda minimal histolojik değişikliklerin görüldüğü MLH diğer adıyla Nil Hastalığı (Nothing in light microscopy) şeklindedir. Bu hasta grubunun çoğunluğu kortikosteroid tedavisine cevap verirler. Nefrotik sendromun görüldüğü hastalıklar aşağıda sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

Dört haftalık yüksek doz steroid tedavisine rağmen hala ağır proteinüri ve NS kliniği devam eden olgular steroide dirençli NS olarak kabul edilirler(2). Steroide dirençli NS'lu çocukların glomerüllerinde FSGS da dahil birkaç histolojik görünümünden biri mevcuttur. MLH ile FSGS'un iki ayrı antite mi yoksa aynı hastalık spektrumunun uçları mı olduğu konusu açık değildir. Tipik olarak sadece gomerüler histoloji ve steroid tedavisine yanıt ve daha önemlisi de FSGS'un son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme olasılığının fazla olması ile birbirlerinden ayrılırlar. Son dönemlerde bu iki durumun İNS adı altında toplanması konusunda eğilim vardır. Çünkü MLH'nin FSGS'a dönüşebildiği bilinmektedir ve İNS'lu hastalar histolojiden çok steroide cevapları ile sınıflandırılırlar(1).

Tablo 1-Nefrotik sendrom kliniği ile seyreden hastalıklar (34)

Primer böbrek hastalığı	
Minimal lezyon hastalığı	
Fokal glomerüloskleroz	
Membranöz glomerülonefrit	
Membranoproliferatif glomerülonefrit	
Diğerleri: Mezanjioproliferatif glomerülonefrit, Ig A nefropatisi, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, Fin tipi konjenital NS	
Sekonder hastalık	
Metabolik	Diabetes mellitus, amiloidoz
İmmunojenik	Sistemik lupus eritematozus, Henoch-Schönlein purpurası, poliarteritis nodoza, Sjögren sendromu, sarkoidoz, serum hastalığı, eritema multiforme
Neoplastik	Lösemi, lenfoma, Hodgkin hastalığı, multipl myelom, karsinom(bronş, meme, kolon, mide, böbrek), melanom
Nefrotoksik madde/ilacı	Altın, penisilamin, NSAID, lityum, eroin
Allerjenik	Böcek ısırığı, yılan zehiri, antitoksinler
İnfektif	Bakteriyel- postinfektif glomerülonefrit, vasküler prostetik nefrit, infektif endokardit, lepra, sifiliz Viral- hepatit B, EBV, herpes zoster, HIV Protozoa- malaria Helmint- şistozoma, filariazis
Heredofamilyal	Alport sendromu, Fabry hastalığı
Diğer	Gebelik toksemisi, malin hipertansiyon

2.1.1.Epidemiyoloji:

NS yaşamın ilk üç ayı da dahil olmak üzere her yaş grubunda görülen bir antitedir. Her yaşta aynı klinik bulgular görülmekle birlikte yaşa göre altta yatan renal patolojilerin farklılık gösterdiği bilinmektedir (Tablo 2).

Tablo 2- Çocuklarda NS'da altta yatan renal patolojiler (35)

	1-12 yaş arası	13-19 yaş arası
Minimal lezyon	%76	%43
Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)	%7*	%13
Membranoproliferatif glomerülo nefrit	%7	%14
Membranöz glomerülo nefrit	%2	%22
Diğerleri	%8	%8

*Asyalı ve Afrika kökenli Amerikalı çocuklarda FSGS riski %14

İnsidans yaş, ırk ve coğrafi yerleşim bölgelerine göre değişmektedir. İngilterede yapılan iki çalışmada Asya kökenli çocuklarda 5 ve 6 kat daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır (36,37).

Batı toplumlarında yapılan çalışmalara göre, insidans 16 yaş altındaki çocuklarda 2-7/100000 olarak saptanmıştır. Konjenital tip nefrozlar haricinde pik yaptığı yaş 2-3 yaşlarıdır. Etkilenmiş olan çocukların yaklaşık %50'si 1-4 yaşları arasında ve %75'i 10 yaş altındadır(35). Nefrotik sendromun en benign formu bile rekürren doğada olduğundan pediatrik nefrologlar için en sık başvuru sebebi olan hastalıktır.

Cinsiyetler arası farka bakıldığında küçük yaşlarda erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen (kız erkek oranı 2/3), adolesan ve erişkin dönemde hemen hemen eşittir.

NS'un bazı ailelerde sık görüldüğü bilinmektedir ve genetik predispozisyonun doku uyumu antijenleri ile ilişkili olduğuna yönelik

çalışmalar mevcuttur. Özellikle HLA-B12, -DRW7 ve -DRW8 doku uyumu antijenlerine sahip kişilerde İNS gelişme olasılığı yüksektir. Çin'de yapılan bir çalışmada steroide yanıt veren NS'lu çocuklarda HLA-DR7'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü, HLA-DR9 alleleline sahip olanlarda da sık relapslar gözlemlendiği, bir başka çalışmada ise HLA-A11 allelinin kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir(38,39). Ayrıca belli HLA grubuna sahip kişilerde hastalığın seyri de farklı olabilmektedir. HLA-DR7.1 alleleline sahip olanlarda, hastalığın daha sık relapslarla seyrettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (40,41).

FSGS'un başlangıç yaşı biraz daha büyüktür. %50'si 6 yaşından sonra ortaya çıkar. NS'lu olguların %10 kadarını kapsar. Başlangıç steroid tedavisine yanıt verme olasılığı %25-50 arasında değişir. Dialize alınan çocukların %10-15'inde etyolojide FSGS tanımlanmıştır. Transplantasyon yapıldıktan sonra da, takılan böbrekte nüks etmesi bir diğer olumsuz özelliğidir. Erkek/kız oranı 1,6/1 gibi biraz daha düşüktür(42).

2.1.2. Etyopatogenez:

Adından da anlaşılacağı üzere İNS primer bir hastalıktır. Ne var ki bazı olgularda bir üst solunum yolu enfeksiyonu, allerjik reaksiyon veya başka bir faktör olayı başlatabilir veya relapsa sebep olabilir. Steroide cevap veren NS'lu olguların %30 - %60'ı atopiktirler. Atopi de genetik geçişi olan bir durumdur ve belli Major doku uyumu (MHC) alleleri ile, özellikle de HLA-DR7 ile ilişkilidir(1). Kızamık enfeksiyonunun hastalığı remisyona soktuğu, su çiçeğinin relapslara neden olduğu bildirilmiştir(43).

Son yıllarda MLH etyopatogenezinde T hücre disfonksiyonu üzerinde durulmaktadır. İlk kez 1974 yılında Shalhoub (44) tarafından MLH'nin T hücre fonksiyonu ve hücrel immunitenin sistemik bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıktığı hipotezi öne sürülmüştür. Shalhoub anormal bir T hücre klonunun glomerüler bazal membrana (GBM) toksik lenfokin üretimine sebep olabileceği, sonuçta da proteinlere karşı glomerüler geçirgenliğin artabileceğini söylemiştir. Bu hipotezi destekleyen kanıtlar

MLH'nin kızamık ile remisyonu (viral-assosiyel immunosupresyon), IgG'nin idrarla kaybının minimal olduğu hastalarda da pnömokokkal enfeksiyonlara yatkınlığın olması, kortikosteroid tedavisi ile remisyonların sağlanması ve bu durumun siklofosfamid ile uzatılabilmesi ve Hodgkin hastalığında da MLH'nin oluşabilmesidir(44). Bunlara ek olarak lenfositlerin GBM'a direkt etki ederek veya mezangial hücreleri aktive ederek glomerüler permeabiliteyi etkileyen bir faktör oluşumuna sebep olabileceği öne sürülmüştür(44).

İmmün cevabın ilk basamağında T hücre aktivasyonu, hücre yüzey reseptörleri üzerinden dendritik hücreler ile etkileşime bağlıdır. Çoğu vakada nefrotik fazda CD4+ ve CD8+ hücrelerin dağılımı periferik lenfositlerin immunofenotiplenmesi ile kolayca gösterilebilmektedir. İlginç olarak relaps sırasında steroide duyarlı NS'da CD4+ hücrelerde anlamlı olarak düşüş, IFN- γ düzeyinde artış; steroide dirençli NS'da doğal katil hücreler ve CD8+ hücrelerde ve her iki grupta da solubl IL-2 reseptör düzeyinde ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α düzeylerinde artış tespit edilmiştir(45). Bir başka çalışmada ise MLH'da relaps sırasında CD25'i (IL-2 reseptör α zinciri) sunan CD4+ T hücrelerinde artış olduğu tespit edilmiştir(46).

Aktive CD4+ T helper (Th) hücreler sitokin profilleri baz alınarak fonksiyonel olarak birbirinden farklı iki alt gruba diferansiye olabilirler(47). Bu dönüşümde bir çok mekanizma rol oynamaktadır. İnterferon (IFN)- α/β ve IL-12 Th1 gelişiminde kritik rol oynayan mediatörler iken, IL-4'ün Th2 hücre oluşumunda potent bir indükleyici olduğu gösterilmiştir. Th1 hücreler IL-12 reseptörü ekspres eder ve IFN- γ , TNF- α ve lenfotoksin- α (LT- α , ayrıca TNF- β olarak da bilinir) salgırlar. Primer olarak aktive makrofajlardan salgılanan TNF- α 'nın aksine, LT- α aktive T ve B hücreler tarafından sentezlenir ve in vivo olarak biyolojik rolü açıkça gösterilememiştir. Th1 sitokinleri inflamatuvar reaksiyonları başlatır, hücrel immünite cevabını destekler ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu düzenlerler. Th2 hücreler anti-inflamatuvar cevaba ve B

hücrelerinden antikor üretimine yardımcı olan, ekstraselüler patojenlere karşı koruyan İL-4, İL-5, İL-13 sentezlerler(48).

MLH'da relaps sırasında T lenfositlerde Th1 tarafından selektif olarak eksprese edildiği ve IL-12 sinyali iletiminde anahtar rol oynadığı bilinen İL-12 reseptör $\beta 2$ alt ünitesinde down-regülasyon olduğu, bunun da relaps sırasında İL-12 üretim eksikliği ile aynı sonuçlara yol açtığı bilinmekte , sonuç olarak MLH'da aktive T hücrelerinin erken dönemde Th2 fenotipine dönüştüğü öne sürülmektedir(49,50). Bu görüşü destekleyen kanıtlardan biri de Th2'ye spesifik faktör c-maf'ın relaps sırasında belirgin derecede indüklenmesinin gösterilmiş olmasıdır(49). Bu sonuçlar daha önceki yıllarda relaps sırasında İL-13 Th2 sitokin üretiminde artış olduğunu gösteren Yap ve arkadaşlarının sonuçları ile uyum göstermektedir(51). İL-13 immünglobulin üretimini (MLH olan kişilerin serumlarında sıklıkla yüksek tespit edilen) IgE yönüne kaymasını regüle eder(52). İlginç olarak diğer bir çalışmada da c-maf'ın T hücre farklılaşmasını Th2 yönüne kaydırıldığını ve Th1 gelişimini azalttığı gösterilmiştir(53). Ayrıca MLH'da sitokin ekspresyonu regülasyonunda rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin anormal aktivite gösterdikleri de tespit edilmiştir(54,55).

Son yıllarda FSGS ile seyreden familial İNS vakalarının moleküler temelleri ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Familial steroide dirençli İNS gelişiminde rol oynayan genlerden bir kaçısı tespit edilebilmiştir. Erken çocukluk döneminde ortaya çıkan ve hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen otozomal resesif steroide dirençli İNS olgularının bir kısmında 1q25-q31 kromozom bölgesinde lokalize NPHS2 geni gösterilmiştir(56). NPHS2 geni sadece podositlerde eksprese olur ve bir integral membran proteini olan podosini kodlar. Podosinin NS ile ilişkili nefrin ve α -aktinin-4 gibi diğer proteinler ile etkileşim içinde olduğu ve bu sayede aktin hücre iskeleti düzenlenmesinde major rol oynadığı öne sürülmektedir. α -aktininin bir izoformu olan ve 19q13 kromozom bölgesinde lokalize α -aktinin-4'deki değişiklikler, FSGS'un erişkin dönemde ortaya çıkan otozomal dominant geçişli varyantına sebep olur(57, 58). Otozomal

dominant FSGS'a neden olan bir diğerk gen de 11q21-q22 kromozom bölgesinde bulunmakla birlikte henüz tam olarak tanımlanamamıştır (59).

Fokal Segmental Glomerülosklerozun Patogenezi:

Bazı hastaların biyopsileri tartışılmayacak kesinlikte MLH özelliği gösteriyorken, bu hastalarda sonradan glomerüler sklerozun nasıl geliştiği, nasıl giderek son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlandığı tam bilinmemektedir. Ancak kabul edilebilir görüşler vardır. Proteinürinin, nefron yükünü artırarak mezangiumda değişiklik yapması, giderek skleroza neden olması görüşü tek başına yetersiz kalmaktadır. Bazı hemodinamik değişiklikler (sodyum alımı, hipertansiyon, hiperkoagülabilité) juksta-medüller bölgeden başlayarak sklerozu kolaylaştırmaktadır(42).

Dolaşımdaki immun komplekslerin mezangiumdan geçerken temizlenememeleri ve özellikle periarteriyel bölgede ve afferent arteriolde birikmeleri de bir başka açıklama şeklidir (60).

Mezangial Proliferasyonun Patogenezi:

Mezangial hücreler bazı uyarılar ile salgıladıkları maddeler olan trombosit derive büyüme faktörü endotel hücrelerinin büyümesini ve yarıyileşmesini sağlar; prostasiklin ve trombaksan, mezangial hücrelerin büyümesi için kofaktör özelliğindedir. Ayrıca; mezangial hücre kültürlerinde de sekrete edildiği gösterilen İL-1 ve İL-6 gibi, otokrin mekanizmalar da devreye girer. Bunlar mezangial hücre büyümesini uyarır. İL-6'nın oluşturduğu hücre aktivasyonu steroidler ile inhibe edilemez. İL-1 mezangial hücreleri stimüle ederek prostaglandinlerin prostasiklin, trombaksan ve tip II kollagenaz aktivitesini artırır. Trombaksan da laminin, fibronektin ve tip II kollagenin yapımını stimüle eder. İn vitro ve in vivo gösterilen bu reaksiyonlar mezangial hücre çoğalması ile ilişkili bulunmuştur(61-63).

2.1.3.Histopatoloji:

İNS tanısı almış olan hastaların biyopsilerinde ışık mikroskopunda üç morfolojik değişiklik görülmektedir: minimal lezyon hastalığı, diffüz mezangial proliferasyon ve fokal-segmental glomerüloskleroz. Bu üç patolojinin relatif insidansını belirlemek, seçilen hasta grubu, renal biyopsi endikasyonları ve yaş grubuna göre farklılık gösterdiği için güçtür(2).

Minimal Lezyon Hastalığı

Klasik olarak MLH'da patolojik görünüm ışık mikroskopunda normal bir glomerülün gösterdiği özelliklerin dışına çıkmaz. Hafif derecede mezangial proliferasyon olabilir (iki ve daha az mezangial hücre). Proksimal tübül hücrelerinde, protein reabsorpsiyonunun artmasına bağlı olarak ışığı çift kıran vakuoller görülür ve oval yağ cisimciklerine benzer (lipoid nefroz). Renal interstisyum ve tübüller normal görünümündedir. Glomerüllerdeki polianyonik tabakanın azaldığı özel tekniklerle gösterilebilir(64).

İmmünglobulin veya kompleman depolanması yoktur. Elektron mikroskopunda saptanan glomerül epitel hücrelerinin ayaklı çıkıntılarındaki (foot-process) füzyon, gerçek bir yapışıklık değildir. Yüksek rezolüsyonlu ışık mikroskopunda veya elektron mikroskopunda bakıldığında, epitel hücresi dendritlerinin global bir kitleye dönüşmesi olarak değerlendirilmektedir.

1978'lerde bazı gözlemciler, klinik olarak NS tablosu gösteren, MLH'dan ayırılmeyecek ışık mikroskopisi bulguları olan çocukların glomerüler mezangiumlarında IgM depolandığını saptadılar(65). Önceleri bunun "Mezangial IgM Nefropatisi" olarak ayrı bir klinik antite olduğu düşünüldü. Mezangial matrikste hafif derecede artış, IgM depolanmasının yanı sıra C3 ve nadiren de IgA'nın depolandığı saptandı. Elektron mikroskopisi ile de mezangial depozitler gösterildi. Takibeden yıllarda birçok hasta ve biyopsisi incelendiğinde bu hastaların tedaviye yanıtları ve klinik seyirleri MLH'dan farksız bulundu(66) . Bugün ayrı bir antite olarak değerlendirilmemektedir.

Hastaların böbrek biyopsilerinde IgM depolanmalarının yanı sıra diğer immünglobulinlerin (IgG gibi) de saptanması MLH'dan uzaklaştırılmalı ve diğer immun kompleks nefritlerini düşündürmelidir.

Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Histopatolojik olarak, çocukluk çağında normalde glomerüllerin %2 kadarında saptanan ve benign olan, global olarak skleroze olmuş glomerüllerden ayırılmalıdır. FSGS, hastalığın başlangıcında derin (juktamedüller) glomerüllerde saptanmakta, sonra zamanla korteksteki glomerüllere doğru yayılmaktadır. Yani erken dönemde, korteksten iğne biyopsisi ile alınan bir materyelde gözden kaçabilen bir bulgudur. Karakteristik özellikleri: 1) Bazı glomerüllerde görülmesi (fokal), 2) Glomerül yumağının sadece bir kısmını tutmasıdır (segmental). Skleroz glomerül hilusundan içeri doğru yayılır, mezangial matriks genişlemesi ile birlikte. Bu bölgedeki kapiller lümen kollabe olmuştur. Bu bölgede aselüler, hiyalin ve subendotelyal depolanmalar vardır. Bazal membran çöküntüler yapar, mezangial matriks Bowman kapsülüne yapışmıştır. Tübüler atrofi, interstisyel inflamasyon olabilir. İmmunfloresans ile granüler özellikte IgM ve C3 depolanmaları, nadiren IgG ve IgA depolanması görülebilir. Elektron mikroskopisi ile mezangial hipersellüleritenin paramezangial ve subendotelyal granüler elektrondens depolanmaların yanı sıra; skleroze olan ve olmayan glomerüllerde epitelyal ayaklı çıkıntıların diffüz füzyonu saptanır. Patolojik olarak bir diğer özellik de MLH veya FSGS'un biyopsilerde mezangial proliferasyon ile birlikte olduğu olguların varlığıdır. Bunların farklı bir antite veya reaktivitenin sonucu olup olmadığı açık değildir(42).

2.1.4. Klinik ve Laboratuvar Bulguları:

NS'da gözlenen klinik ve laboratuvar bulgularının hemen hepsini başlatan mekanizma proteinürüdür. Bu proteinürüyi diğer böbrek hastalıklarındaki proteinüriden ayıran özellik yoğun (masif) olması yani 24 saatlik idrarda kantitatif olarak 2 gr/m^2 (veya 50 mg/kg/24 saat)'den fazla olmasıdır. 24 saatlik idrarın toplanamadığı olgularda saatte 40 mg/m^2 'den fazla kaybedilmesi veya herhangi bir idrarda protein/kreatinin oranının 2'nin üzerinde olması da yoğun proteinüri anlamını taşır(1). NS tanısının kesinleşmesi için, vücut yüzeyine göre düzeltilmiş değerlerin göz önünde tutulması gerekir(42).

Normalde proteinin filtrata geçmesi, endotel hücreleri, GBM'ın değişik özellikteki üç tabakası ve epitel hücrelerinden oluşan glomerüler bariyer tarafından önlenir.

NS'un erken dönemdeki modellerinde GBM elek benzeri, moleküler büyüklüğe göre makromoleküllerin geçişini kısıtlayan bir yapı olarak düşünülmüş ve dekstran veya polivinil pirolidon gibi nötral moleküllerin fraksiyonel klirenslerini tanımlamak için bazı matematiksel analizler geliştirilmiştir(67). Şaşırtıcı olarak daha sonra 1974 yılında MLH olan çocuklarda relaps sırasında moleküler büyüklüğü albümin ile benzer olan ^{125}I -polivinil pirolidonun fraksiyonel klirensinin azalmış olduğu rapor edilmiştir(68). Sonraki dönemlerde gerçekleştirilen ultrastrüktürel çalışmalar makromoleküllerin GBM'dan geçişlerinde negatif yükün inhibitör etkisini desteklemiştir(69), deneysel olarak gerçekleştirilen böbrek hastalıklarında glomerüler filtrasyonun yüke bağlı selektivitesini ortadan kaldırdığı ve MLH'da albüminürinin altında yatan mekanizmanın bu fenomene bağlı olduğu belirtilmiştir(70).

NS'daki yoğun proteinürinin mekanizması sendroma neden olan histopatolojik antitelerin alt gruplarında farklıdır. Glomerülonefrit bulguları olanlarda kapillerlerde biyopsi ile görülen yapısal zedelenmelerin olduğu ve makromoleküllerin filtrata rahatlıkla geçebildiği bilinir. Buradaki özellik relatif olarak büyük molekülü proteinlerin daha fazla kaybedilmesidir(42).

MLH'da ise mekanizma farklıdır. Yapısal zedelenme olmadan, porların çapı genişlemeden nötral moleküllerin geçirgenliği azalırken, negatif yüklü albüminin filtrata geçmesi belirgin derecede artar. Bu seçicilik çok kısıtlı sayıda patolojiye özgüdür. Örneğin konjenital nefrotik sendromda da; GBM'nin lamina rara eksterna tabakasında negatif yüklü bölgelerin kaybolduğu (heparansulfat proteoglikanların azaldığı) ve albümine geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir(71) .

Ancak bu değişiklikleri yapan nedenler konusunda kesin karar birliğine varılmamıştır. Kemotaktik sitokinler, vasküler permeabilite faktörü, podosin mutasyonları, polikasyonlar, toksinler, büyüme faktörleri, antikorlar sorumlu tutulmakta ve patofizyolojiyi açıklamak amacıyla çalışmalar devam etmektedir(2,72-74).

Ödem NS'un kardinal bulgusudur. Fazla miktardaki ekstraselüler sıvı graviteye bağlı olarak gevşek dokularda toplanır. Genellikle ilk bulgu göz çevresindeki ödemdir. Pretibial gode bırakan ödem görülür. Ayrıca vücut boşluklarında sıvı toplanarak assit, plevral efüzyon, skrotal/labial ödem ortaya çıkabilir.

Ekstraselüler sıvının intravasküler ve interstisyel kompartmanlar arasındaki dağılımı Starling kanununa göre hidrostatik ve kolloid osmotik (onkotik) basınç gradientleri arasındaki dengeye göre belirlenir. Normal plazmadaki onkotik basıncın yaklaşık %80'i albümine bağlıdır ve albümin düzeyi düştüğünde ödem sıvısı birikmeye başlar. Ayrıca İNS'da jeneralize artmış kapiller permeabilite etkisi de olabileceği düşünülmekle birlikte henüz kesin olarak kanıtlanamamıştır.

Intravasküler sıvının onkotik basıncın azalmasına bağlı olarak interstisyuma geçmesi ile plazma volümü azalarak renin-anjiyotensin sisteminin uyarılmasına ve dolayısıyla sodyum retansiyonuna sebep olmaktadır. Fakat bu teorik açıklamanın da zorlandığı bazı noktalar mevcuttur. Ölçülen plazma volümü; en azından yetişkinlerde, genellikle azalmış değil aksine artmış bulunmaktadır ve ratlarla yapılan deneysel çalışmalarda sodyum reabsorbsiyonunun intrarenal mekanizmalarla artmış olduğu gösterilmiştir(1).

Hipovolemi tipik olarak relapsın erken döneminde ortaya çıkar ve sepsis, diare, uygun olmayan diüretik tedavi veya asit sıvısının hızlı boşaltılması ile de presipite olabilir. Hipovolemik çocuklarda genellikle karın ağrısı vardır, perifer soğuk ve tansiyon arteriyel düşüktür. Plazma volümünün azalmış olmasına bağlı olarak kan viskozitesi ve hematokrit artar. Tüm bu faktörler bu dönemde ortaya çıkabilecek trombotik komplikasyonlardan sorumludurlar.

Tromboembolik komplikasyonlar erişkinlere göre çocuk hastalarda daha azdır. %1-2 arasında bildirilmektedir. Koagülasyon faktörlerinden bazılarının yükselmesi (Faktör II, V, VII, VIII, X, XIII) hepatik sentezlerinin artması ile; bazı faktörlerin (Faktör IX, XI, XII) azalması, düşük molekül ağırlıklı olduklarından idrarla kaybedilmeleri ile açıklanmıştır. Hasta remisyona girdiğinde normal düzeylere ulaşırlar. Fibrinojen metabolizması önemli değişiklikler gösterir. Plazma fibrinojeni ve fibrinojen polimerizasyonu artmıştır. Fibrinolitik aktivite, antitrombin azalmıştır. Hemokonsantrasyon, kan viskozitesinin artması, diüretikler ve steroidin etkisi de hiperkoagülabiliyeti şiddetlendirmektedir(42).

NS'lu çocukların enfeksiyonlara yatkınlığı eskiden beri bilinmektedir. Klasik olarak en fazla Streptococcus pneumonia ile gelişen, bazen septisemi ile ilişkili olan primer peritonit görülmektedir. Hemophilus influenza da benzer hastalığa yol açmakta ve gram-negatif organizmalarla gelişen enfeksiyonlar da sık görülmektedir. Peritonitten başka olgularda menenjit, pnömoni ve selülit de görülebilir. Bakteriyel enfeksiyonlara direncin azalmasında başta gelen faktör humoral immun sistemdeki bozukluğa bağlıdır. Kayba bağlı IgG düzeylerinde düşüklüğün yanında, Faktör B'nin idrarla kaybına bağlı da kompleman sisteminin alternatif yolunun aktivasyonunda bozukluk mevcuttur. Lenfosit fonksiyonlarında da yetersizlik mevcuttur. Tüm bunlara ek olarak tedavide kullanılan kortikosteroidler ve immünsüpresif ilaçlar da enfeksiyon riskini artırır(1).

Erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte, çocuklarda bazen akut böbrek yetmezliği ortaya çıkabilmektedir. Genellikle hipovolemiye sekonder akut tübüler nekroza bağlı olarak gelişir. Nadir olmakla birlikte

renal venöz tromboz ve diüretik tedaviye bağlı interstisyel nefrit de ayırıcı tanıda düşünölmelidir

Massif proteinuriye bağlı olarak serum albumin konsantrasyonu 3 gr/dl'nin, total protein değeri 6 gr/dl'nin altındadır. Serum kolesterol ve trigliserid değerleri yükselmiş olarak tespit edilir Hiperlipidemi a) kolesterol, trigliserid ve lipoproteinlerin artmış hepatic sentezi, b) normalde çok düşük dansiteli lipoproteinleri düşük dansiteli lipoproteinlere çeviren lipoprotein lipazın azalmış aktivitesine bağlı olarak, azalmış lipoprotein katabolizması, c) azalmış düşük dansiteli lipoprotein reseptör aktivitesi ve yüksek dansiteli lipoproteinlerin idrarla artmış atılımına bağlı olarak gelişir(75)

Bazı hastalarda hafif anemi saptanır Trombositoz sık görülür Elektrolitler genellikle normal sınırlardadır Total vücut suyu artmış olmasına rağmen serbest su klirensinin azalması, su retansiyonunun artması sonucu dilüsyonel hiponatremi görülebilir Hiperlipidemiye bağlı psödohiponatremi de olabilir İdrar sodyumu çok azalmıştır Oliguri varsa serum potasyumu yüksek bulunabilir Serum kalsiyumu düşüktür Böbrek fonksiyonları genellikle normaldir Tübuler fonksiyonlar bazı hastalarda (özellikle FSGS'lu çocuklarda) bozukluk gösterebilir B₂-mikroglobulinuri de saptanmıştır(42).

2.1.5.Tedavi:

Genel Tedavi Prensipleri

NS'da beslenme hasta ve ailesi için önemli bir konudur NS'lu hastanın ödemi, hipertansiyonu varsa veya kortikosteroid alıyorsa tuz kısıtlaması (1-2 gr/gün) yapılmalıdır Su kısıtlaması anazarka şeklinde ödem varsa, idrar volumu oligoanüri düzeyinde ise, parenteral sıvı veriliyorsa yapılabilir Normal çocuklar için önerilen kaloringin alınması gereklidir Diyetle verilen proteinin yaşına göre normal gereksinim veya normalin %130-150'si kadar olması önerilmektedir Hayvan deneylerinde protein kısıtlamasının böbrekteki transforming growth factor(TGF)- β düzeyini ve interstisyel fibrozisi azalttığı gösterilmiştir(76) Ayrıca deneysel

çalışmalarda ve insanlardaki glomerülo nefritlerde yüksek proteinli diyetin albümin sentezini arttırdığı gibi, proteinüriyi de arttırdığı, histopatolojinin ilerlemesine neden olabileceği de bilinmektedir(77). Son zamanlarda proteinüriyi ve hiperfiltrasyonu azaltmak amacıyla düşük proteinle beslenme de öngörülmektedir. Fakat çocuklarda bu yaklaşımın malnütrisyona yol açma riski olduğu, büyümeyi etkilediği unutulmamalıdır.

Ödemli hastalarda yatak istirahati en rahat pozisyon olup böbrek kan akımını da düzenler. Diüzezi sağlamak için diüretik gereksinimi mevcutsa yan etkiler özellikle hipotansiyon, hipovolemi, hiponatremi riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Anazarka şeklinde ödemleri olan, solunum güçlüğü yapacak, deriden ödem sıvısı sızacak kadar ödemleri rahatsızlık veren hastalarda, enfeksiyonu olduğu için steroid ve immünsüpresifleri başlanamayan ödemli hastalarda veya biyopsi yapılacak ödemli hastalarda çok seçici olarak tuzsuz insan albümini infüzyonu yapılabilir(42).

NS'lu çocukların enfeksiyonlara yatkınlıkları mevcuttur. Streptococcus pneumonia hala peritonit ve septisemiye en sık sebep olan mikroorganizmadır. Fakat gram-negatif septisemi de sık görülmekte, stafilokokkal enfeksiyonlar selülite sebep olabilmektedir. Enfeksiyon varlığında odak en kısa sürede belirlenmeli ve uygun antimikrobiyal tedavi hızla başlanmalıdır.

Hipertansiyon minimal lezyon hastalığında beklenmeyen bir bulgudur. Tanı anında saptanırsa fokal sklerozun veya diğer glomerüler patolojilerin olabileceği düşünölmelidir. Hipertansiyon saptandığında günlük tuz alımı sorgulanmalı ve yanlış ise düzeltilmelidir. Böbrek fonksiyonlarını koruyucu ve antiproteinürik etkileri de göz önüne alınarak anjiotensin konverting enzim inhibitörleri başlanabilir(42).

Tromboembolik olaylar sık beklenmemekle birlikte ciddi komplikasyonlardır. Pulmoner ve renal trombozlarda medikal tedavi önerilmekte, ürokinaz masif pulmoner embolide veya büyük venöz trombozlarda trombolitik ajan olarak kullanılmaktadır. Riskli hastalarda profilaktik düşük doz aspirin veya dipiridamol tedavisi kullanılabilir.

Steroid Tedavisi:

NS tedavisinde kortikosteroidler 1956'dan beri kullanılmaktadır(1). Etkisini anti-inflamatuvar, immunsüpresif ya da her iki özelliğine bağlı olarak mı gerçekleştirdiği henüz açık değildir. Remisyonu indüklemek amacıyla başlangıçta yüksek dozda (2mg/kg veya 60 mg/m²) başlanır. Aynı dozda tedaviye 4 hafta devam edilir. Tedaviye yanıt verenlerde doz azaltma şemasına geçilir. Dört haftada proteinürisi kaybolmayan, ancak steroid toksisitesi göstermeyen olgularda tedaviye 2 hafta daha devam edilir. Hala yanıt vermeyenler steroide dirençli olarak kabul edilir ve diğer tedavi ajanlarına geçilir.

Alternatif Tedaviler:

Steroide yanıt veren fakat sık relaps gösteren, steroide bağımlı veya steroide dirençli olgularda diğer tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Bunlar alkilleyici ajanlar (nitrojen mustard, siklofosfamid, klorambusil), levamisol ve siklosporindir. Fakat bu ilaçların da kemik iliği süpresyonu, enfeksiyonlara eğilim, gonadal toksisite, nörotoksisite ve malignite gelişimi gibi ciddi yan etkileri mevcuttur.

2.2.İntravenöz İmmünglobülinin Etkileri ve Kullanımı:

İmmünglobulinler B lenfositler tarafından üretilen, humoral immun sistemin major etkili molekülleri olan proteinlerdir. İmmünglobulin molekülleri, çoğu durumda verilen immünglobulin antikorunun spesifitesi bilinmemekle birlikte, spesifik antijenlerle reaksiyon veren antikorlardır. İnsanlardan elde edilen immünglobulin preparatları klinikte ilk olarak 1952 yılında immun eksiklik durumlarının tedavisi için kullanılmıştır. O dönemde sadece intramüsküler formu mevcut iken yıllar içinde intravenöz olarak verilebilen formları da geliştirilmiştir(5). İVIG preparatları 15,000'den fazla

sağlıklı insandan alınan plazma havuzlarından elde edilir. Çoğu periferik kandan , bir kısmı da plasental kandan elde edilmektedir(24).

Başlangıçta sadece immun eksiklik durumlarında kullanılmaktayken daha sonra bir çok durumda profilaktik ve tedavi edici ajan olarak kullanıma girmiştir. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik olarak çok iyi yanıt alınırken bazı durumlarda sonuç beklendiği kadar iyi olmamakla birlikte yan etkilerinin sık olmaması sebebiyle son yıllarda kullanım alanı genişlemiştir. Ne var ki tedavi için önerilmeden önce özellikle maliyeti sebebiyle etkinliği dikkatle değerlendirilmelidir.

İVİG'in etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Öngörülen en makul açıklama; monosit/makrofaj ve nötrofiller üzerindeki Fc reseptör blokajı, sitokin üretiminin supresyonu ve sitokinlerin nötralizasyonu, kompleman aktivasyon inhibisyonu, antiidyotip supresyonu, B ve T hücre fonksiyonlarının down regülasyonu ve süper antijenlerin nötralizasyonu üzerinden etkili olduğudur(17-25).

İVİG İTP'da trombosit sayısının hızla yükselmesinin istendiği durumlarda kullanılır. Buradaki etki mekanizmasının monosit/makrofaj ve nötrofil gibi fagositik hücrelerin Fc reseptör blokajı yoluyla olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez IgG ile sensitize olmuş trombositlerin, İVİG sayesinde retikuloendotelial sistem hücreleri üzerlerindeki Fc γ reseptörleri bloke edildiği takdirde trombositlerin yıkılamayacağını öne sürmektedir. Nitekim bu hipotez akut İTP'lı çocuklara Fc γ fragmanlarının infüzyonunun yapıldığı bir çalışmada, trombosit sayılarında belirgin artış olduğunun tespit edilmesi ile desteklenmiştir (18). Ayrıca invitro olarak da İVİG'in Fc reseptör aracılı fagositozu doza bağımlı şekilde engellediği gösterilmiştir(19). İVİG İTP'da kortikosteroidlerin kullanılmadığı ve HIV ile ilişkili trombositopeni de dahil immun yetmezliği olan olgularda ve splenektomi operasyonu öncesinde de kullanılabilir(5).

Daha önce gerçekleştirilen bir invitro çalışmada, lipopolisakkarid ile muamele edilmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin bulunduğu ortama immünglobulin eklenmesi ile, TNF ve İL-1 üretiminin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışma İVİG'in sadece Fc fragmanının

kullanılması ile tekrarlandığında sitokin üretimi üzerine olan inhibitör etkinin tam immünglobulin preparatına göre daha zayıf olduğu tespit edilmiştir(20). Sağlıklı erişkin insanlardan elde edilen periferik mononükleer hücrelerin anti-CD3 monoklonal antikor veya protein kinaz C aktivatör ve kalsiyum iyonofor kombinasyonu ile kültüre edilmesi sonrasında İVİG ile muamele edildiklerinde, T hücre proliferasyon ve blast transformasyonunda belirgin derecede azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca anti-CD3 içeren kültürlerde T hücre lenfokinleri İL-2, İL-10, İFN- γ ve TNF- β üretiminin tüm deney süresi boyunca anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Protein kinaz C aktivatör ve kalsiyum iyonofor kombinasyonu ile kültüre edilmiş olan hücrelerde ise sadece erken dönemde İL-2, İL-3, İL-4, İL-5, İL-10, TNF- β ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör üretiminin azaldığı gözlenmiştir. Tüm bu bulgulara dayanarak İVİG'in immunomodülatör etkisinin sitokin üretimi ve T hücre proliferasyonu üzerine direk etkisi ile oluştuğu belirtilmiştir(21).

Kompleman aracılı immun hasarlanmanın hayvan modelinin kullanıldığı (Gine pig eritrositlerinin tavşan anti-Gine pig antikorları ile muamele edildiği) bir çalışmada ise ortama İVİG konduğunda erken kompleman aktivasyon ürünlerinin (C4b, C3b) hedef yüzeyler üzerinde toplanmasının etkin olarak inhibe edildiği gözlenmiş ve İVİG'in kompleman aktivasyonunun farklı basamaklarında etkili olabileceği belirtilmiştir(23).

İVİG içinde hastalıkla ilişkili otoantikorlara karşı anti-idyotipik aktivitenin bulunduğu bilinmektedir. İVİG'in F(ab')₂ fragmanlarının otoantikorların fonksiyonel aktivitelerini nötralize ettiği ve/veya otoantikorların otoantijenlere bağlanmasını inhibe ettiği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(24).

İVİG'in öngörülen bir diğer etki mekanizması ise süperantijenlerin inhibisyonudur. Süperantijen olarak stafilokokkal enterotoksin B'nin kullanıldığı invitro bir çalışmada , ortama immünglobulin eklenmesi ile stafilokokkal enterotoksin B ile indüklenen aktivasyonun ve buna bağlı TNF- α ve İL-6 salınımının inhibe olduğu gösterilmiştir(25).

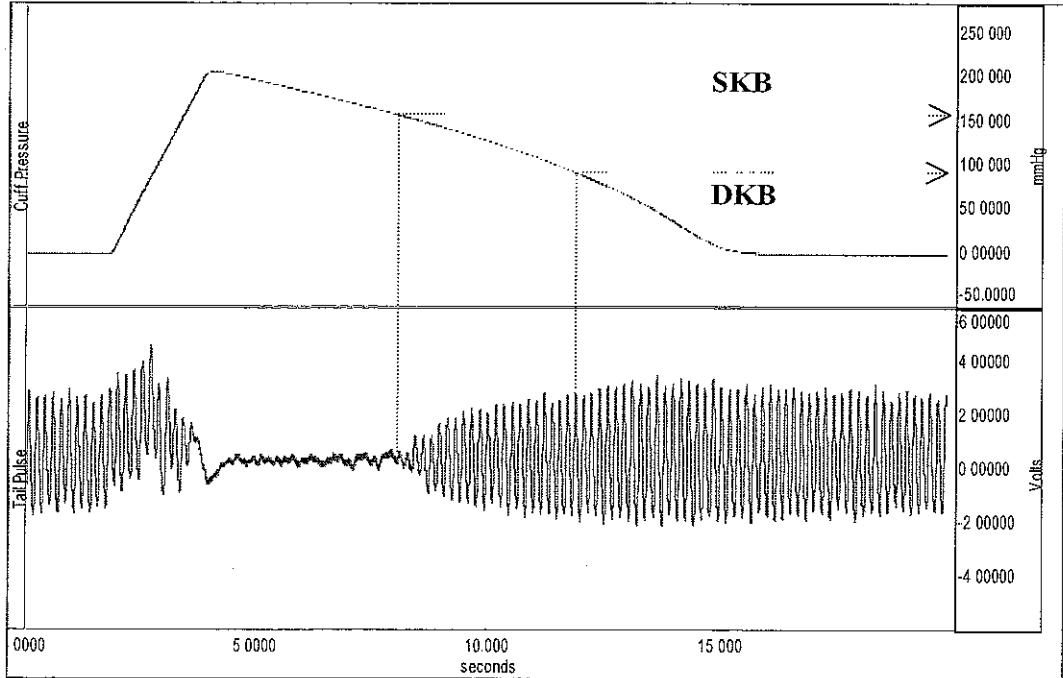
İVİG içinde çoğu IgG olmak üzere bakteriler ve virüslere karşı oluşmuş doğal immünglobulinleri içermektedir. Günümüzde primer immun yetmezlik durumlarında (X'e bağlı agammaglobulinemi, immünglobulin alt grup eksiklikleri) standart replasman tedavisi olarak 4 hafta arayla 200-800 mg/kg dozunda kullanılmaktadır. Pediatrik AIDS vakalarında kullanımı üzerine günümüze kadar yapılan kontrolsüz çalışmalarda İVİG'in sık görülen bakteriyel patojenlere ve kızamık virüsüne bağlı morbiditeyi azaltarak etkili olduğu gösterilmiş fakat bu konuda henüz kontrollü çalışmalar tamamlanmamıştır(5).

Kawasaki hastalığında İVİG'in akut fazda kullanılması ile koroner arter lezyonlarının önlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir(11). Guillian-Barre Sendromu, akut demiyelinizan polinöropati, sistemik vaskülitler, otoimmün aracılı kronik aktif hepatit, Graves oftalmopatisi, multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar da kullanım alanı içine girmektedir. Kemik iliği transplantasyonunda kullanımı ile akut graft versus host hastalığının daha az görüldüğü bildirilmektedir(5). Ayrıca yüksek doz İVİG'in Lupus Nefriti, IgA nefropatisi ve Henoch Schonlein Purpurası, antinötrofilik antikor pozitif vaskülit, idyopatik membranöz nefropati, kompleman eksikliği ile birlikte görülen glomerülo nefrit gibi çeşitli hastalıklarda yararlı etkileri olduğu bilinmektedir(12-16).

3.DENEKLER VE METOD:

Çalışmaya Wistar-albino cinsi, 200-230 gr arasında ağırlığa sahip, 16 adet erişkin rat alındı. Ratlar kontrol ve tedavi grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldılar. Deney boyunca normal rat yemi ve musluk suyu ile beslendiler, su ve yem kısıtlaması yapılmadı. Haftada iki kez ağırlıkları ve ayda bir kez hafif eter anestezisi altında sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Deneye dahil edilen ratların kan basınçları non-invazif bir yöntemle (tail-cuff) kuyruk arterlerinden ölçüldü. Kuyruğa takılan halka şeklindeki basınç probuyla alınan sinyaller MP 100A-CE veri toplama sistemi (BIOPAC Systems , CA-USA) ve MAY-BPHR200 ünitesi aracılığıyla bilgisayara aktarıldı ve ölçümler "Acknowledge" paket programıyla çizdirilen basınç traseleri üzerinden yapıldı. Tüm hayvanların deney öncesi bazal değerleri saptandıktan sonra kan basıncı takibine ayda 1 defa yapılan ölçümler ile deney sonuna kadar devam edildi. Her seferinde, her rat için üç kez başarılı olarak ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalamaları alınarak kaydedildi.

Şekil-1: Sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) trase örneği



İlk gün tüm ratlar metabolik kafeslere konarak idrarları toplandı ve ertesi gün hafif anestezi altında kuyruk venlerinden kan örnekleri alındı. 1. gün ve 3. haftada tüm ratlara 2 mg/kg dozunda intravenöz yolla adriamisin (Adriblastina; Pharmacia Upjohn Milano, Italy) kuyruk veni kullanılarak verildi. İki doz adriamisin uygulamasından 2 hafta sonra (5. haftada) NS geliştiğinin ispatlanması amacıyla tüm ratlardan kan örnekleri alındı ve 24 saatlik idrar toplandı. 5. haftada kan ve idrar örnekleri alındıktan 1 gün sonra tedavi grubuna iki gün üst üste 1 gr/kg dozunda intraperitoneal immünglobulin (Octagam, Octapharma, Austria) verilirken kontrol grubuna da aynı volümde %0.9'luk NaCl intraperitoneal yolla verildi. 8, 12 ve 16. haftalarda 24 saatlik idrar ve kan örnekleri alındı. Tüm örnekler biyokimyasal çalışma gerçekleştirilinceye kadar -70°C'de saklandı. Roche modüler otoanalizör kullanılarak serum ve idrar kreatinin değerleri modifiye Jaffé metodu, idrar proteini turbidimetrik yöntem, serum albümini BCG metodu ve serum trigliseridi enzimatik kalorimetrik test ile ölçüldü.

16. haftanın sonunda tüm ratlar sakrifiye edildi. Böbrekleri çıkarılarak tartıldı ve %6'lık nötral formalin ile fikse edildikten sonra parafin ile kaplandı. 3 µm kalınlığındaki kesitler hematoksilin-eosin ve Masson's trichrom ile boyandı. Örnekler iki farklı araştırmacı tarafından farklı zamanlarda birbirinden bağımsız ve örneklerin hangi gruba dahil olduğunu bilmeden değerlendirildi. Sonuçlar karşılaştırıldı. Uyumsuz olan 4 örnek tekrar iki araştırmacı tarafından beraberce değerlendirilerek skorlandı. Glomerüler sklerozun derecesinin belirlenebilmesi amacıyla Raij ve arkadaşlarının(78) kullandıkları yarı kantitatif skorlama kullanılarak glomerüler skleroz indeksi tespit edildi ve her preparat için final hasarlanma skoru hesaplandı. Kortikal ve jukstamedüller bölgelerden 20'şer glomerül incelendi. Lezyon glomerülün %25'inden azını kapsıyorsa 1(+), %25-50 2(+), %50-75 3(+), %75-100 4(+) olarak skorlandı. Glomerüler skleroz indeksi her örnek için 20 glomerülün toplam skorunun ortalaması alınarak hesaplandı. Örneğin 12 glomerülde 1(+), 1 glomerülde 2(+), 1 glomerülde 3(+) lezyon varsa ve 6 glomerülde hiç hasar yoksa

toplam puan olan 17'nin 20'ye bölünmesiyle elde edilen 0.85, glomerüler skleroz indeksi olarak hesaplandı. Hasarlanma skoru hasar derecesinin (0'dan 4(+)’e) aynı derecede hasarlanmaya sahip glomerül yüzdesiyle çarpılması ile tespit edildi. Her doku örneği için final hasarlanma skoru ise bu skorların toplanması ile elde edildi. Örnekleme gerekirse bir doku örneğinde 20 glomerülün 9’unda 1(+), 1’inde 2(+) lezyon mevcutsa ve 10 glomerülde lezyon yoksa bu örnek için final hasarlanma skoru: $((1 \times 9/20) + (2 \times 1/20) + (0 \times 10/20)) \times 100 = 55$ 'dir.

İnterstisyel fibrozis derecesi oküler grid kullanılarak standart nokta sayma metodu ile belirlendi. Işık mikroskopunun oküler parçasına 441 nokta içeren 21x21’lik bir oküler grid yerleştirildi, 40’lık büyütme ile Masson’s trichrom ile boyalı alan üzerine düşen noktalar sayıldı. Biyopsi örneklerindeki interstisyel alanda kesişmeyen 10 ardısıra bölgenin sonuçlarının aritmetik ortalaması interstisyel fibrozis skorlaması olarak hesaplandı(79).

Kontrol ve tedavi gruplarının sonuçlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı ve $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

4.BULGULAR:

Çalışma 16 hafta sürdü, adriamisin ve immünglobulin deneklerce iyi tolere edildi. Sadece tedavi grubundan bir rat 12. haftada eksitus oldu ve analize dahil edilmedi. Kontrol grubundaki ratlardan birinin kuyruğu 14. haftada nekroze olduğu için 16. haftada kan basıncı ölçümü gerçekleştirilemedi.

4.1. Ratların Ağırlık Takipleri:

Her iki grup arasında 0, 5, 8 ve 12. haftalarda ağırlık alımı açısından fark olmamakla birlikte 16. haftada kontrol grubunun ağırlığı tedavi grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (kontrol grubu ağırlıkları haftalara göre sırasıyla 218.7 ± 8.3 gr, 258.1 ± 17.1 , 280.6 ± 10.8 , 300 ± 25.2 , 329.3 ± 33.8 , tedavi grubu ağırlıkları sırasıyla 208.5 ± 9 , 251.4 ± 14.6 , 280 ± 21 , 276 ± 29.2 , 288.5 ± 28.5 ; $p= 0.054$, $p=0.289$, $p=0.559$, $p=0.143$, $p=0.036$) (Şekil 2 ve 3).

4.2. Böbrek Ağırlıkları:

Kontrol ve tedavi gruplarının böbrek ağırlıkları arasında anlamlı fark yoktu (kontrol 2.57 ± 0.30 gr, tedavi 2.33 ± 0.33 gr; $p=0.29$).

4.3. Kan Basıncı Değerleri:

Sistolik kan basıncı kontrol grubunda 5. haftada (kontrol 104.7 ± 4.2 mmHg, tedavi 91 ± 12.8 mmHg; $p=0.003$), 8. haftada (kontrol 106.7 ± 6.7 , tedavi 94.8 ± 9.3 ; $p=0.024$) ve 12. haftada (kontrol 109.4 ± 11.3 , tedavi 91.8 ± 10.9 ; $p=0.017$) deney grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu.(0 ve 16. haftalarda kontrol grubu sistolik kan basıncı değerleri sırasıyla 104.4 ± 10.1 , 97.7 ± 10.3 , tedavi grubu 97.4 ± 4.2 , 94.4 ± 10.8 ; $p=0.131$, $p=0.441$) (Şekil 4 ve 5).

Diastolik kan basıncı kontrol grubunda sadece 12. haftada deney grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (kontrol 73.5 ± 8.1 , tedavi 44.8 ± 10.1 ; $p=0.002$). Kontrol grubu 0, 5, 8, 16. haftalarda diastolik kan basıncı değerleri sırasıyla 79.4 ± 9 , 75.1 ± 8.3 , 74.2 ± 9.6 , 46.7 ± 13.8 . Tedavi grubu 0, 5, 8, 16. haftalarda diastolik kan basıncı değerleri sırasıyla 72.8 ± 4 , 68.5 ± 14.7 , 63.1 ± 14.9 , 43.8 ± 9.6 . Her iki grup karşılaştırıldığında 0,

5, 8, 16. haftalarda sırasıyla p değerleri 0.072, 0.727, 0.118, 0.522 (Şekil 6 ve 7).

4.4. 24 Saatlik İdrar Volümleri:

Yirmidört saatlik idrar volümü kontrol grubunda 5. haftada anlamlı olarak yüksek tespit edildi (kontrol 4.9 ± 1 ml/gün, tedavi 3.4 ± 0.9 ml/gün; $p=0.02$). Kontrol grubu 0, 8, 12, 16. haftalarda idrar volümleri sırasıyla 4.4 ± 1 , 5.5 ± 2.2 , 9.4 ± 3.7 , 11.6 ± 6.1 ; tedavi grubu 0, 8, 12, 16. haftalarda idrar volümleri sırasıyla 4.9 ± 0.9 , 7.5 ± 2.3 , 6 ± 1.3 , 10 ± 3.3 . Her iki grup karşılaştırıldığında 0, 8, 12, 16. haftalarda sırasıyla p değerleri 0.35, 0.117, 0.063, 1 (Şekil 8 ve 9).

4.5. İdrar Protein Düzeyleri:

Her iki grupta da adriamisin verilmesi sonrasında günlük idrar protein düzeyleri öncesine göre anlamlı olarak yüksekti (adriamisin öncesi kontrol grubu 6.69 ± 1.16 mg/gün, adriamisin sonrası 43.2 ± 47.9 , adriamisin öncesi tedavi grubu 5.9 ± 2.6 , adriamisin sonrası 35.8 ± 73.1 ; her iki grup için $p=0.018$). Her iki grupta da 8, 12 ve 16. haftalarda günlük idrarla protein atımları arasında anlamlı fark yoktu (kontrol sırasıyla 86.46 ± 73.1 mg/ gün ; 138.2 ± 97.6 ; 185 ± 142.4 ; tedavi sırasıyla 135.2 ± 48 ; 126.8 ± 33.8 ; 215.6 ± 78.8 ; $p=0.08$; $p=0.90$; $p=0.20$) (Şekil 10 ve 11).

4.6. Serum Albümin Düzeyleri:

Her iki grupta da adriamisin verilmesi sonrasında serum albümin düzeyleri öncesine göre anlamlı olarak düşüktü (adriamisin öncesi kontrol grubu 3.8 ± 0.17 gr/dl, adriamisin sonrası 3.2 ± 0.50 ; $p=0.025$; adriamisin öncesi tedavi grubu 3.93 ± 0.19 , adriamisin sonrası 3.23 ± 0.29 ; $p=0.018$) ve hipoalbüminemi geliştiği tespit edildi (ratlar için serum albümin normal değer aralığı 3.8-4.8 gr/dl). Her iki grupta da serum albümin düzeyleri açısından 0, 5, 8, 12 ve 16. haftalarda anlamlı farklılık yoktu (kontrol grubu serum albümin sırasıyla 3.8 ± 0.17 gr/dl, 3.2 ± 0.50 , 2.9 ± 0.29 , 2.61 ± 0.57 , 2.4 ± 0.53 ; tedavi grubu sırasıyla 3.93 ± 0.19 , 3.23 ± 0.29 , 2.63 ± 0.22 , 2.33 ± 0.20 , 2.24 ± 0.19 ; $p=0.16$, $p=0.90$, $p=0.14$, $p=0.24$, $p=0.95$) (Şekil 12 ve 13).

4.7. Serum Trigliserid Düzeyleri:

Her iki grupta da adriamisin verilmesi sonrasında 12. haftada serum trigliserid düzeyleri öncesine göre anlamlı olarak yüksekti (adriamisin öncesi kontrol 40.87 ± 14.1 , adriamisin sonrası 217.62 ± 215.9 ; $p=0.012$; adriamisin öncesi tedavi 29.85 ± 4.45 , adriamisin sonrası 191.71 ± 78.89 ; $p=0.018$). Serum trigliserid düzeyleri de 0, 5, 8, 12 ve 16. haftalarda anlamlı farklılık göstermemekteydi (serum trigliserid kontrol sırasıyla 40.87 ± 14.1 mg/dl, 62.12 ± 48.29 , 117.12 ± 160.84 , 217.62 ± 215.9 , 285.87 ± 259.22 ; tedavi grubu sırasıyla 29.85 ± 4.45 , 47.42 ± 15.45 , 116.85 ± 54.8 , 191.71 ± 78.89 , 199.57 ± 100.89 ; $p=0.09$, $p=0.86$, $p=0.16$, $p=0.48$, $p=0.90$) (Şekil 14 ve 15).

4.8. Serum Kreatinin Düzeyleri:

Serum kreatinin düzeyleri 0. günde her iki grupta benzer iken (kontrol 0.29 ± 3.19 mg/dl; tedavi 0.28 ± 5.15 ; $p=0.52$), 16. haftada kontrol grubunda anlamlı olarak yüksekti (kontrol 0.49 ± 0.1 ; tedavi 0.30 ± 4.29 ; $p=0.001$). Beşinci ve 16. hafta serum kreatinin değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda yüksek iken tedavi grubunda anlamlı olarak düşüktü (5. haftada kontrol grubu serum kreatinin 0.28 ± 3.85 , 16. haftada 0.49 ± 0.10 ; $p=0.012$; 5. haftada tedavi grubu serum kreatinin 0.38 ± 8.82 , 16. haftada 0.30 ± 4.29 ; $p=0.043$). 8 ve 12. haftalarda kontrol grubu serum kreatinin değerleri 0.34 ± 5.5 , 0.33 ; tedavi grubu serum kreatinin değerleri 0.32 ± 3.71 , 0.36 ± 5.3 ; $p=0.38$, $p=0.26$ (Şekil 16 ve 17).

4.9. Kreatinin Klirensi:

Kreatinin klirensi başlangıçta benzer iken (kontrol grubu 1 ± 0.22 ml/dk, tedavi grubu 0.98 ± 0.19 ; $p=0.72$), 16. haftada kontrol grubunda anlamlı olarak düşüktü (kontrol 1.19 ± 0.29 ; tedavi 1.71 ± 0.48 ; $p=0.049$). Kontrol grubunda 5. ve 16. haftalarda kreatinin klirensi değerleri arasında anlamlı fark yok iken (5. haftada kontrol grubu 1.23 ± 0.23 , 16. haftada 1.19 ± 0.29 ; $p=0.88$), tedavi grubunun 16. haftadaki değerleri 5. haftaya göre anlamlı olarak yüksekti (5. haftada tedavi grubu 0.67 ± 0.19 , 16. haftada 1.71 ± 0.48 ; $p=0.018$) (Şekil 18 ve 19).

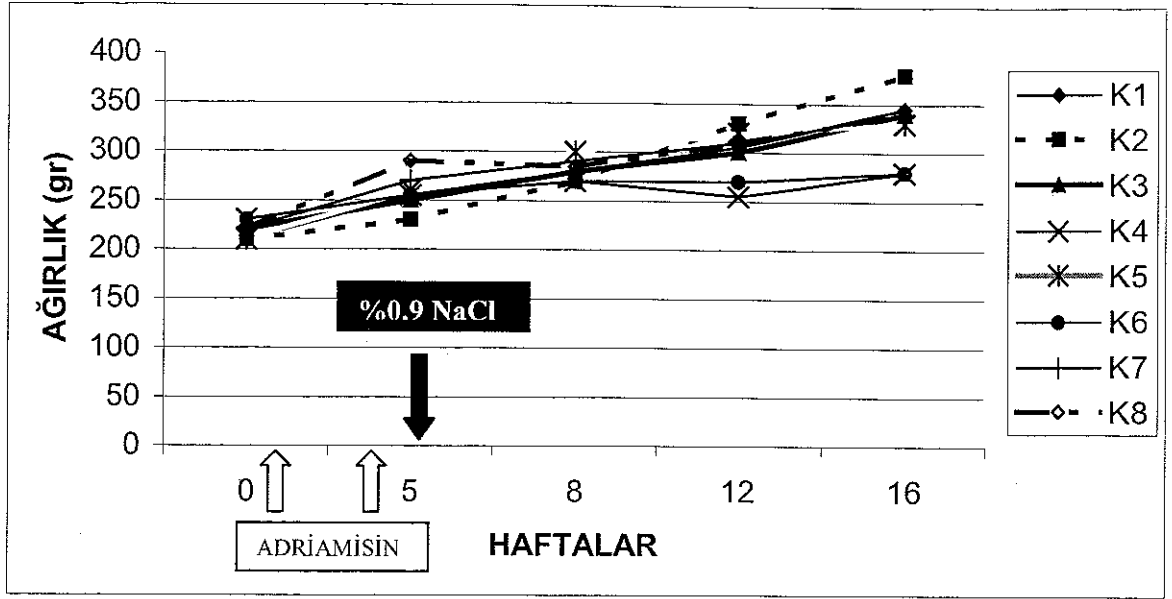
4.10. Histolojik Analiz Sonuçları:

Onaltıncı haftada gerçekleştirilen histolojik analizlere göre glomerüler final hasarlanma skoru tedavi grubunda anlamlı olarak düşüktü (final hasarlanma skoru kontrol grubu aralığı 55-182,5, ortalama 96,1±44; tedavi grubu aralığı 32,5-85, ortalama 59,6±20; p=0,03). Glomerüler skleroz indeksleri (kontrol grubu aralığı 0,33-1,82, ortalama 0,80±0,53; tedavi grubu aralığı 0,23-0,57, ortalama 0,38±0,13; p=0,064) ve interstiyel fibrozis skorlaması (kontrol 42,42±21,69, tedavi 28,92±7,61; p=0,105) değerlendirildiğinde ise her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

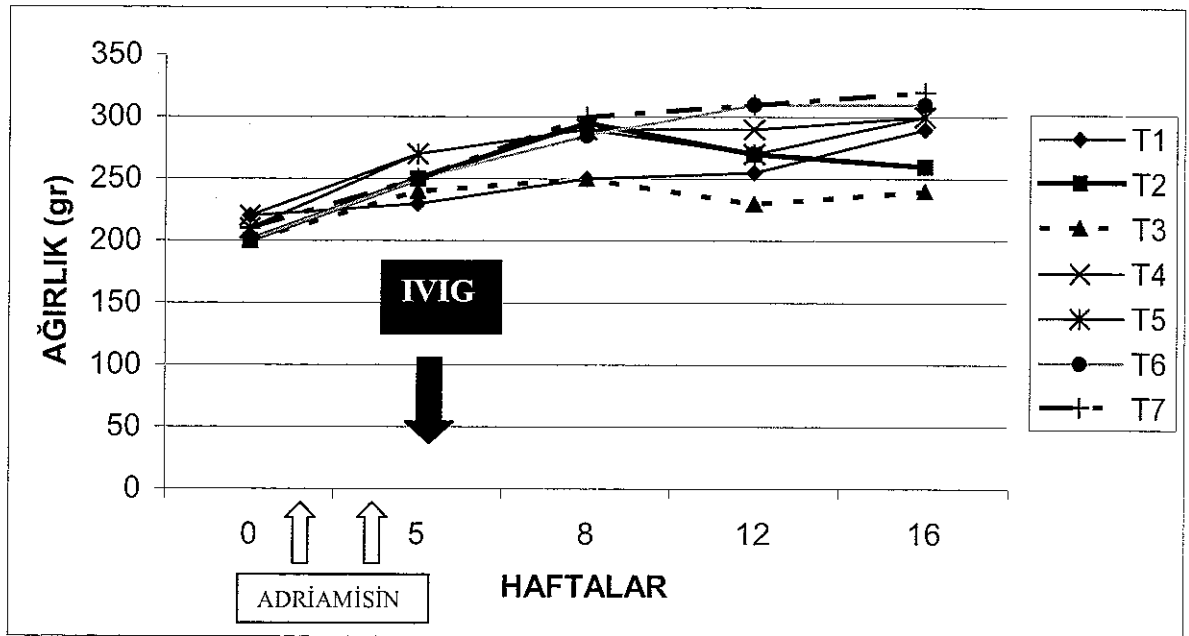
Tablo 3- Kontrol ve tedavi gruplarının glomerüler skleroz indeksi (GSİ), total hasarlanma skoru (THS) ve interstiyel fibrozis skoru (İFS) değerleri

	GSİ	THS	İFS
Kontrol 1	0,33	55	40,1
Kontrol 2	0,95	95	19,9
Kontrol 3	0,52	85	33,4
Kontrol 4	0,40	60	66
Kontrol 5	0,48	60	10,7
Kontrol 6	1,37	137	69,9
Kontrol 7	0,53	95	61,5
Kontrol 8	1,82	182,5	37,9
Tedavi 1	0,45	80	36,7
Tedavi 2	0,23	45	30,3
Tedavi 3	0,50	50	17,6
Tedavi 4	0,29	32,5	36,5
Tedavi 5	0,43	85	28,6
Tedavi 6	0,25	50	33
Tedavi 7	0,57	75	19,8

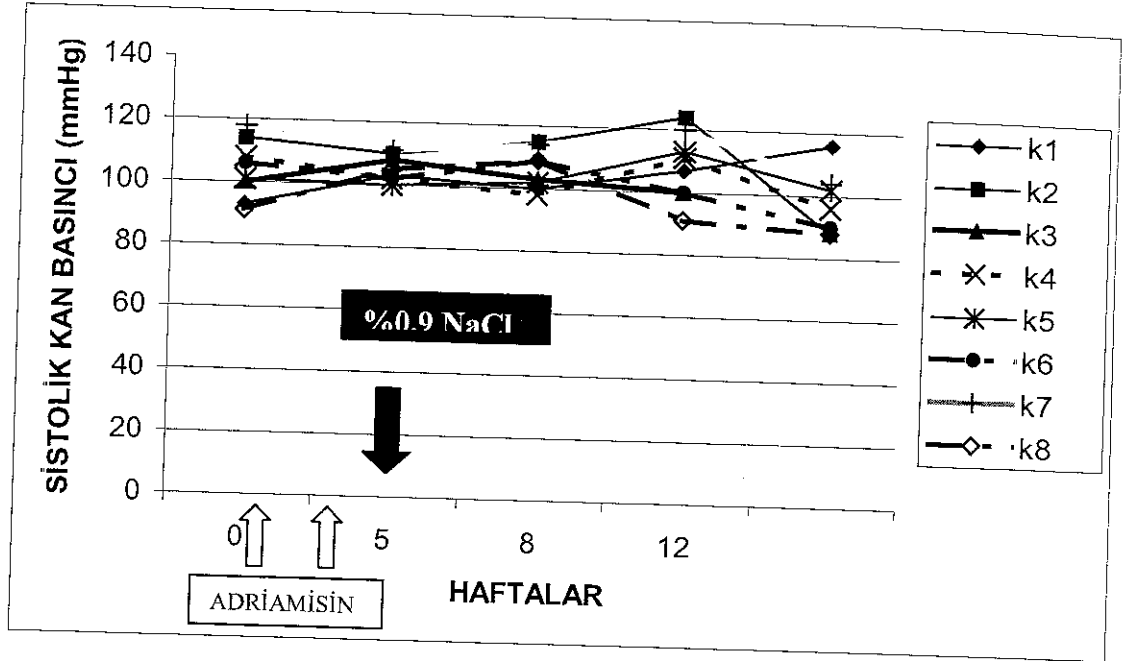
Şekil 2. Kontrol grubundaki ratların ağırlıklarının haftalara göre değişimi



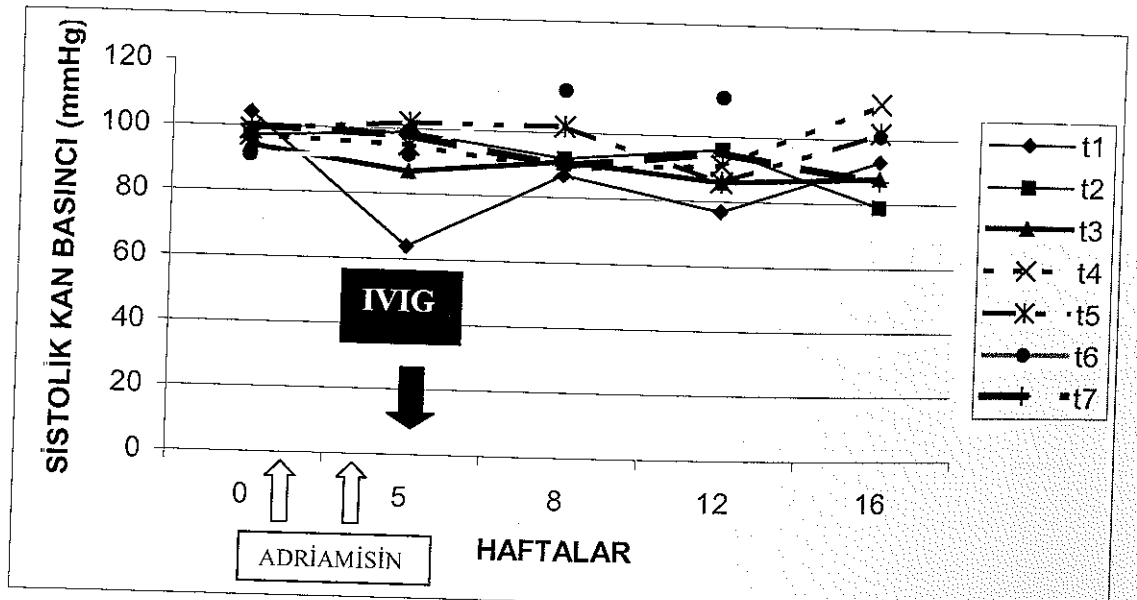
Şekil 3. Tedavi grubundaki ratların ağırlıklarının haftalara göre değişimi



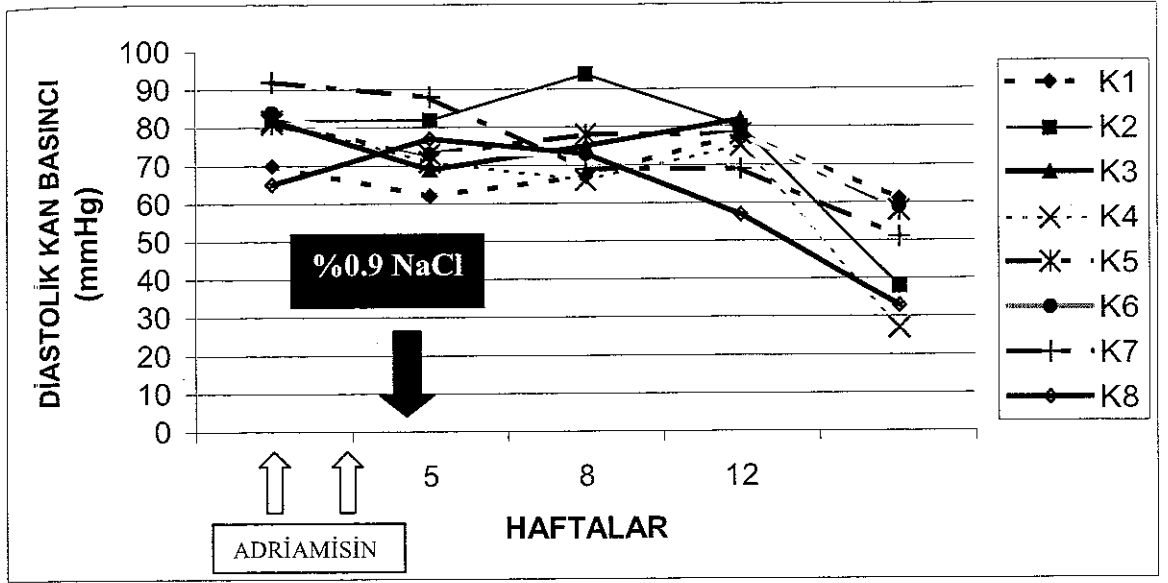
Şekil 4. Haftalara göre kontrol grubu sistolik kan basıncı değerleri



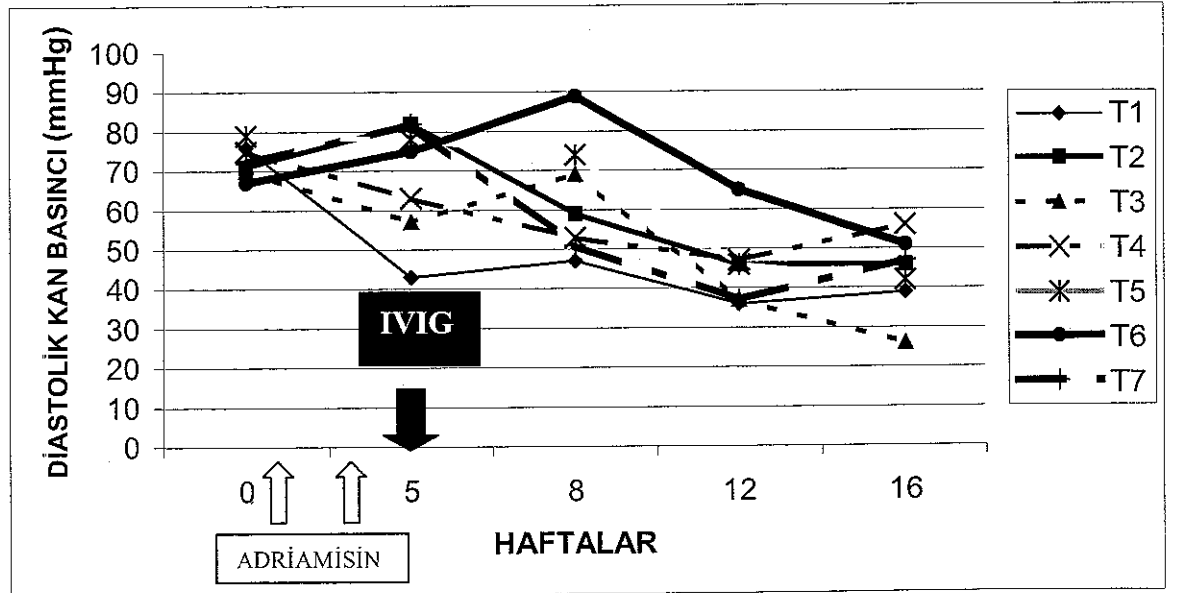
Şekil 5. Haftalara göre tedavi grubu sistolik kan basıncı değerleri



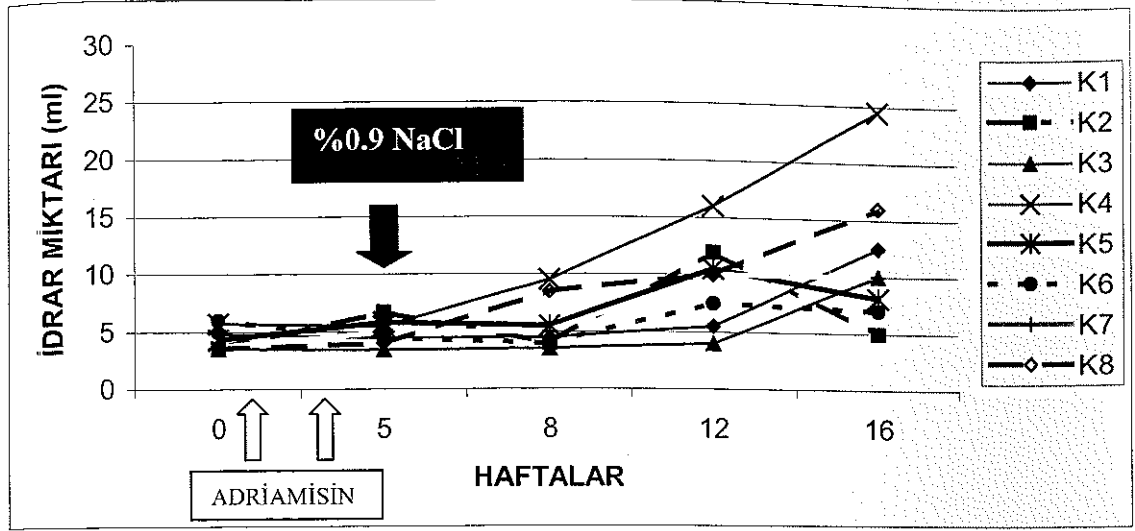
Şekil 6. Haftalara göre kontrol grubu diastolik kan basıncı değerleri



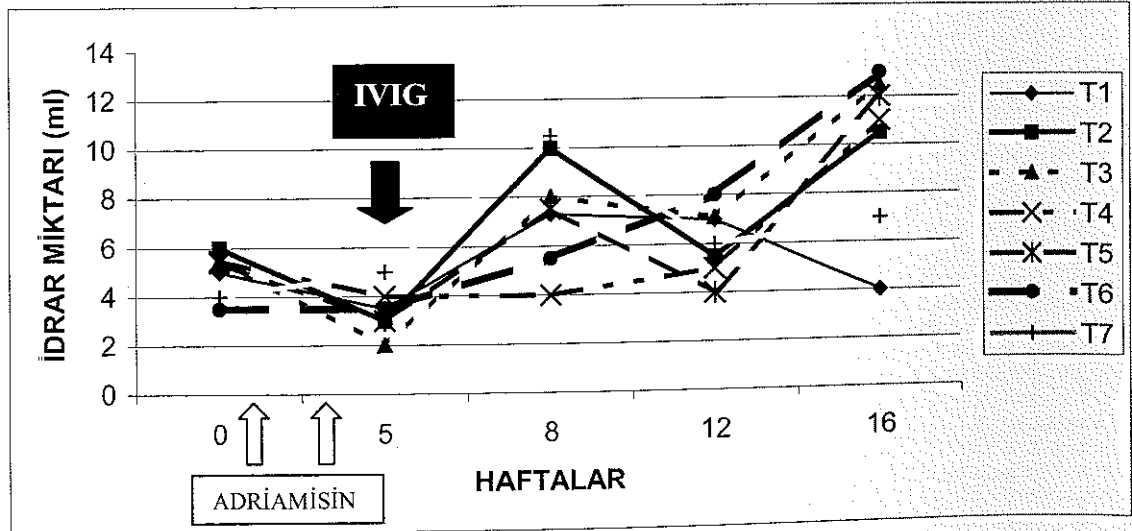
Şekil 7. Haftalara göre tedavi grubu diastolik kan basıncı değerleri



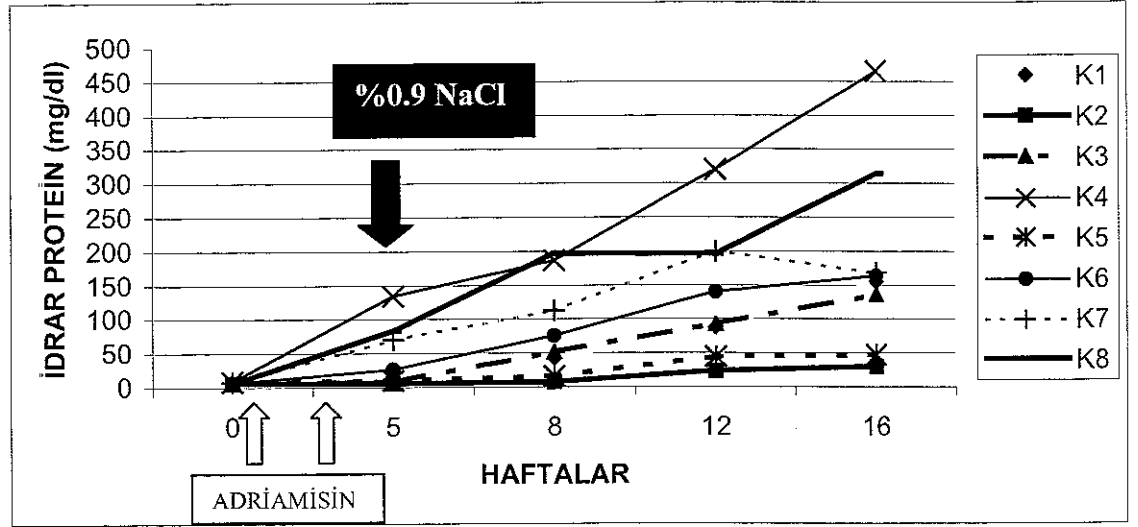
Şekil 8. Kontrol grubu idrar miktarlarının haftalara göre değişimleri



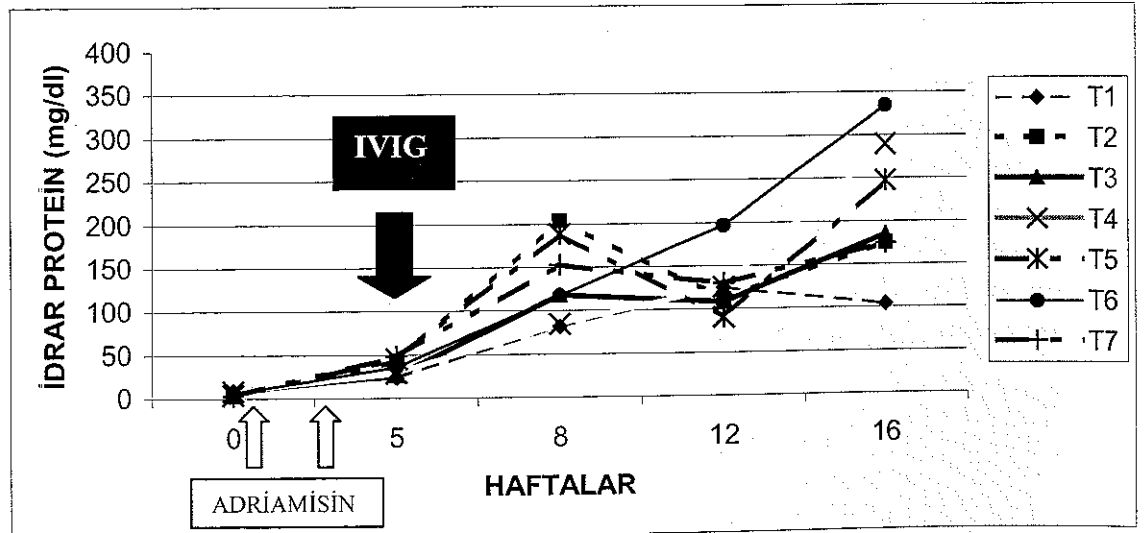
Şekil 9. Tedavi grubu idrar miktarlarının haftalara göre değişimleri



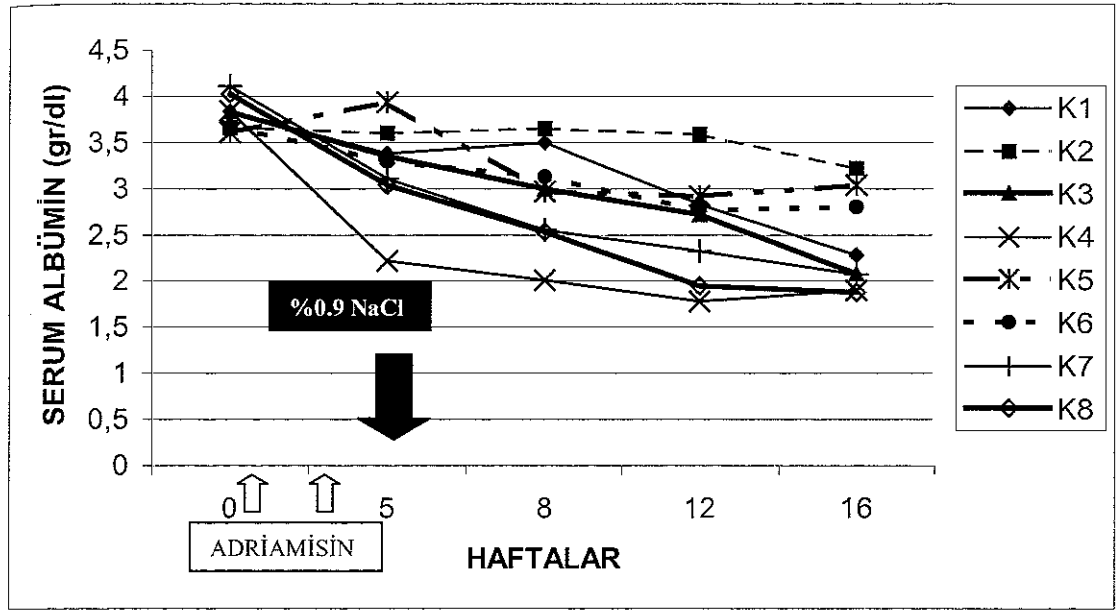
Şekil 10. Kontrol grubu idrar protein düzeylerinin haftalara göre değişimi



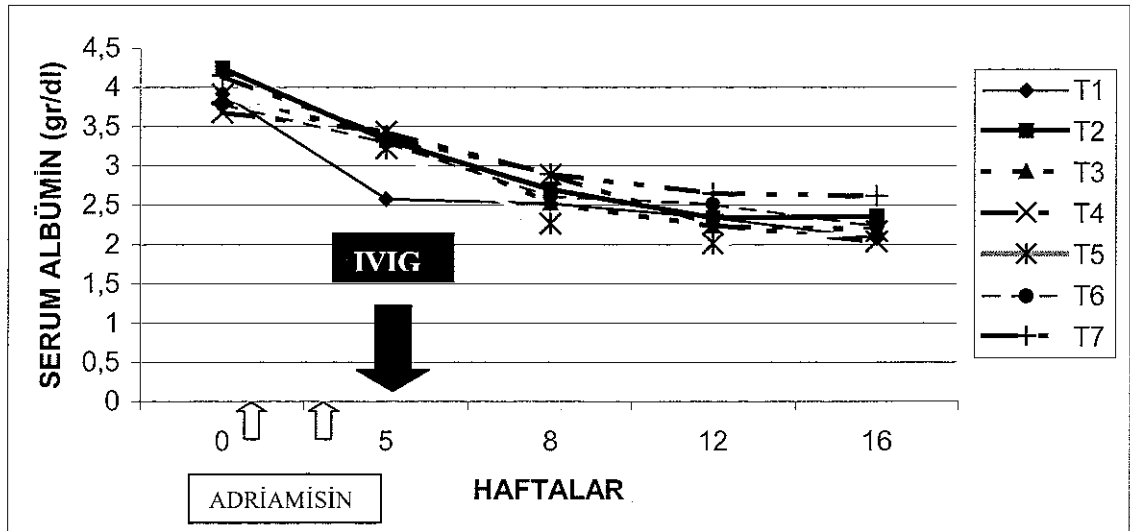
Şekil 11. Tedavi grubu idrar protein düzeylerinin haftalara göre değişimi



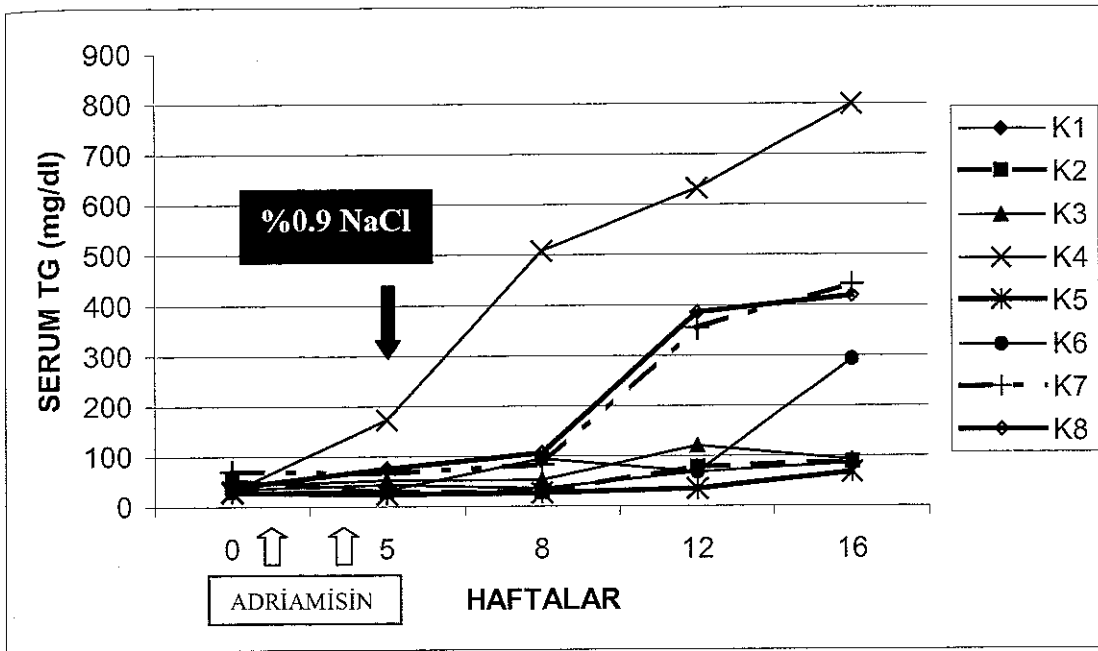
Şekil 12. Kontrol grubu serum albümin değerlerinin haftalara göre değişimleri



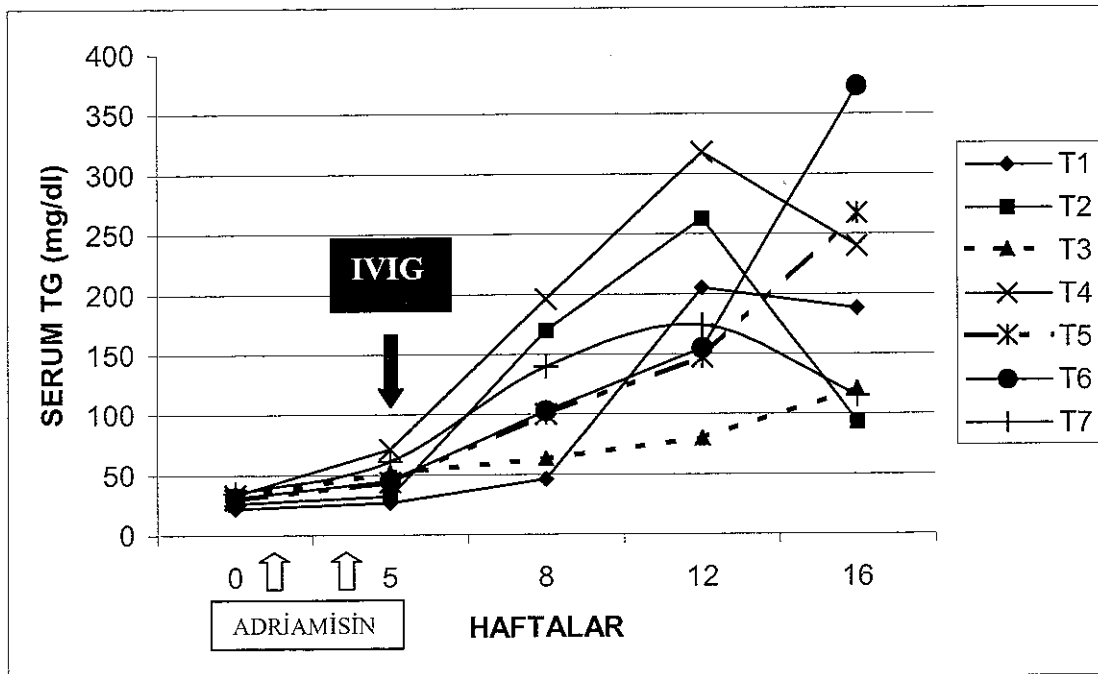
Şekil 13. Tedavi grubu serum albümin değerlerinin haftalara göre değişimleri



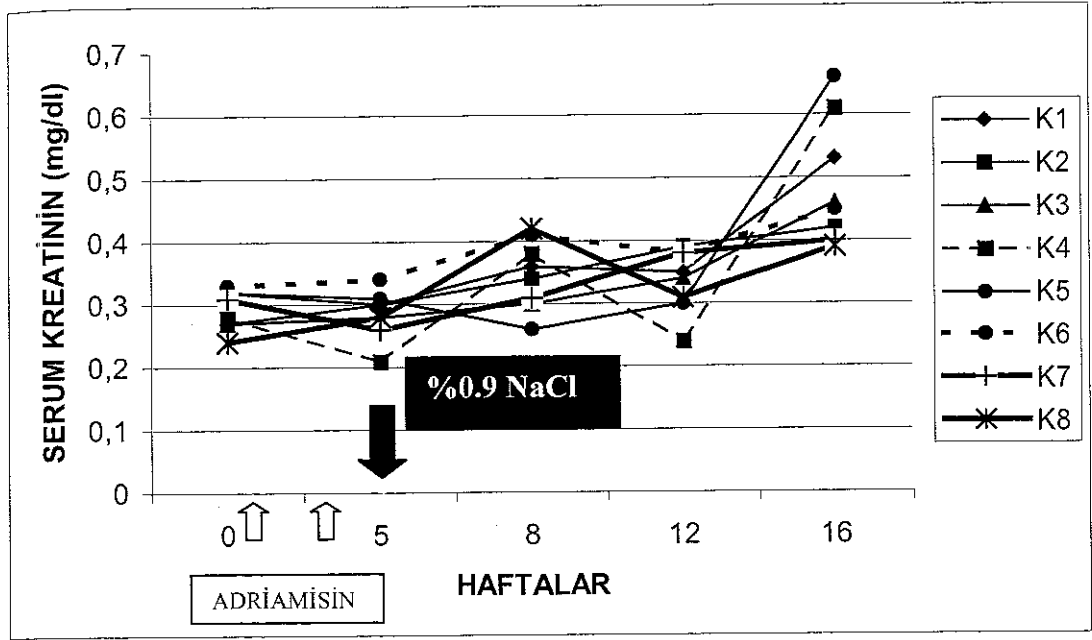
Şekil 14. Kontrol grubu serum trigliserid değerlerinin haftalara göre değişimleri



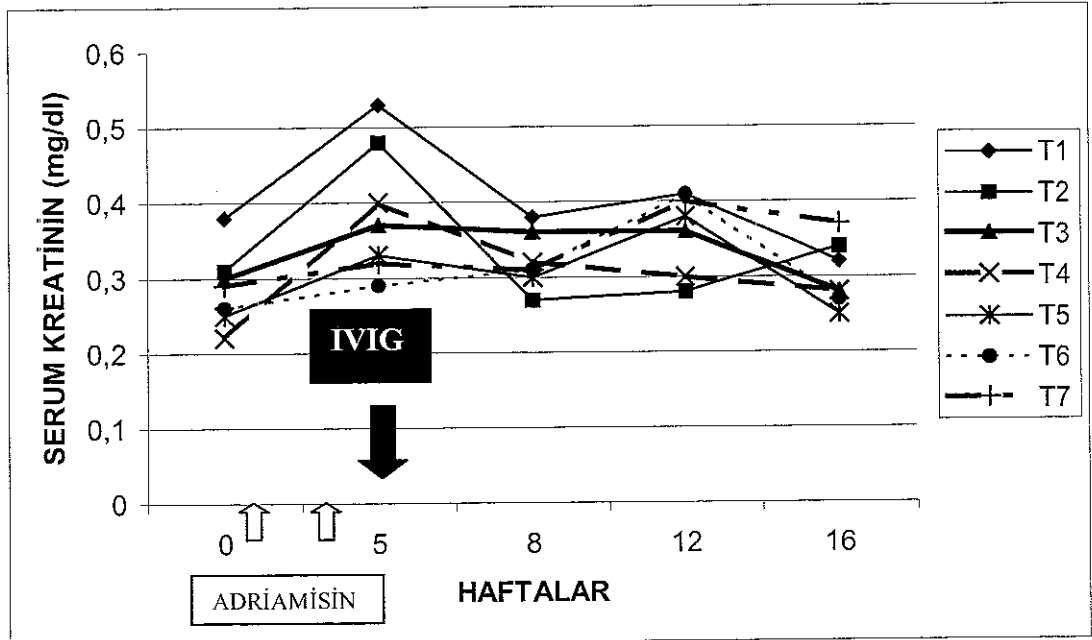
Şekil 15. Tedavi grubu serum trigliserid değerlerinin haftalara göre değişimleri



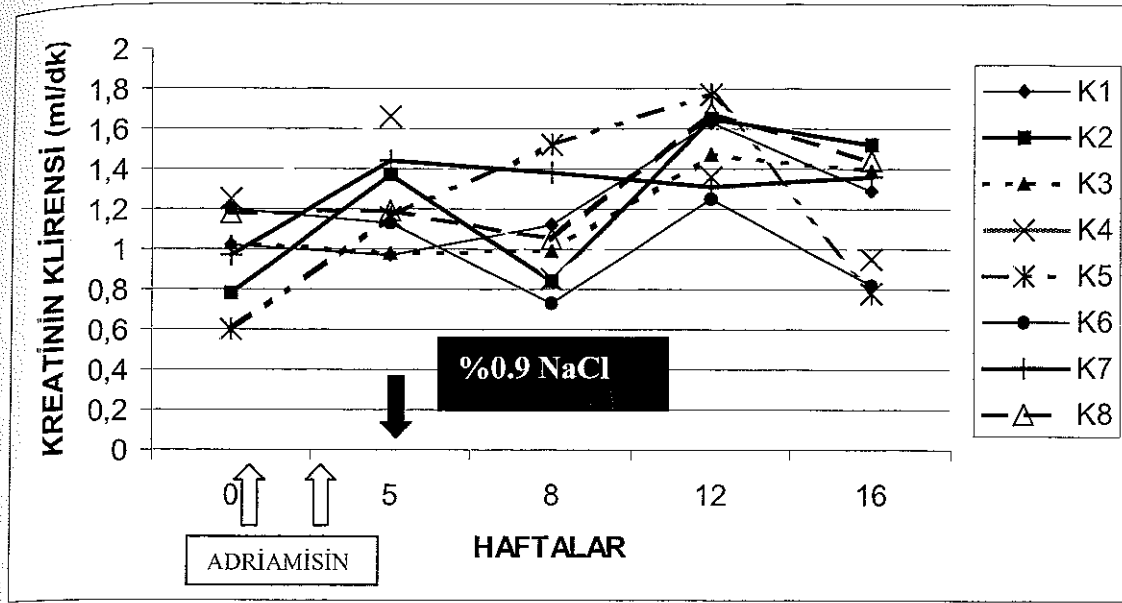
Şekil 16. Kontrol grubu serum kreatinin değerlerinin haftalara göre değişimleri



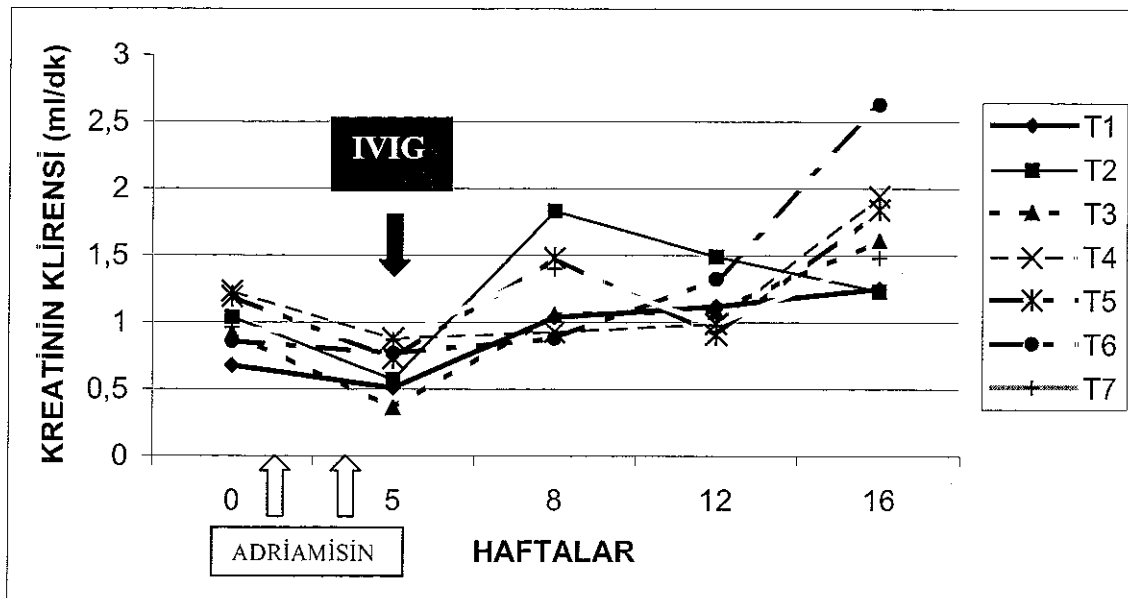
Şekil 17. Tedavi grubu serum kreatinin değerlerinin haftalara göre değişimleri



Şekil 18. Kontrol grubu kreatinin klirensi değerlerinin haftalara göre değişimleri



Şekil 19. Tedavi grubu kreatinin klirensi değerlerinin haftalara göre değişimleri



5.TARTIŞMA:

NS'un deneysel modelinin oluşturulduğu çalışmamızda, İVİG kullanımı sonrasında tedavi grubunda kontrol grubuna göre NS'un biyokimyasal belirteçleri açısından fark tespit etmedik. Fakat ilginç olarak serum kreatinin değerleri açısından karşılaştırıldıklarında tedavi öncesi (5. haftada) kontrol grubunun ortalama değeri tedavi grubuna göre anlamlı olarak düşük iken tedavi sonrası (16. haftada) kontrol grubu ortalama değerinin tedavi grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızın sonunda elde ettiğimiz bir başka önemli sonuç da başlangıçta her iki grupta benzer olan kreatinin klirenslerinin 16. haftada kontrol grubunda tedavi grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş olmasıdır.

Ratlarda NS oluşturmak için adriamisin daha önceki çalışmalarda 7.5 mg/kg tek doz , 7 mg/kg tek doz , 5 mg/kg tek doz , 3 mg/kg tek doz ve 2 mg/kg 20 gün arayla iki doz gibi farklı dozlarda kullanılmıştır (80-84). Çalışmamızda 2 mg/kg 20 gün arayla iki doz şeklindeki şema, daha önceki çalışmalarda gösterilen akut toksisite oluşturmadan kesin renal lezyonların oluşturulabildiği doz olması sebebiyle kullanılmıştır. Adriamisin uygulanması sonrası daha önceki çalışmalarda olduğu gibi tüm ratlarda NS'un laboratuvar bulguları olan proteinüri, hipotalbüminemi, hipertrigliserideminin geliştiğini gösterdik.

Çalışmamızda kullandığımız adriamisin doz rejiminin kullanıldığı daha önceki çalışmalarda böbrek fonksiyonlarının 16. haftaya kadar iyi korunduğu fakat sonrasında yükseldiği, kreatinin klirensinde 20 haftadan sonra azalma olduğu gösterilmiştir(84,85). Çalışmamızın hiçbir döneminde bakılan kreatinin değerleri deney ve tedavi grubunda böbrek yetmezliği düzeyine çıkmamıştır (Ratlarda serum kreatinin normal aralığı: 0.2-0.8 mg/dl). Fakat iki grup karşılaştırıldığında 16. haftada tedavi grubu kreatinin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kreatinin klirensi de benzer şekilde 16. haftada tedavi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir. NS belirteçleri olan masif proteinüri,

hipoalbuminemi ve hiperlipidemi tedavi ve kontrol gruplarında benzer bulunmasına karşın; tedavi grubunda renal fonksiyonların daha iyi korunması dikkat çekicidir. Çalışmamızda immünglobulin, adriamisinin ilk dozundan 5 hafta (ikinci dozundan 2 hafta) sonra verildi. İmmünglobulin tedavisinin glomerüler hasarın belirginleşmesinden sonra verilmesi nedeniyle masif proteinürinin tam kontrol altına alınamadığı, ancak immünglobulin tedavisinin hasarın ilerlemesini yavaşlattığı düşünülebilir. Takipte tedavi grubunda kreatinin düzeylerinin daha düşük, kreatinin klirensinin daha yüksek, total hasarlanma skorunun daha düşük olması bu düşünceyi desteklemektedir.

Çalışma süresince her iki grupta benzer şekilde ağırlık alımı olmakla birlikte 16. haftada kontrol grubundaki ratların ağırlıkları tedavi grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu kontrol grubundaki ratlarda ödemin daha fazla olduğunu düşündürtebilir.

AN'nin oluşturulduğu daha önceki çalışmalarda sistolik kan basıncının 8. haftadan sonra yükseldiği ve sonrasında kontrol grubuna göre yüksek seyrettiği saptanmıştır(84,85). Çalışmamızda sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri bu çalışmalarda da kullanılan aynı yöntemle (tail-cuff metodu) yapılmıştır. Ratlarda arteriyel kan basıncı değişikliklerinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen daha önceki çalışmalardaki gibi bizim çalışmamızda da ölçüm öncesi ratlara hafif eter anestezisi uygulanmıştır(86,87). Deney ve kontrol gruplarımızda deney süresi boyunca ratlarda üst sınır olarak kabul edilen 134 mmHg'yi aşan sistolik basınç değerleri saptanmamış olmakla birlikte istatistiksel olarak karşılaştırıldığında 5, 8 ve 12. haftalarda sistolik kan basıncı değerlerinin kontrol grubunda tedavi grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Glomerüler hastalıkların seyrinde hipertansiyon varlığı prognozu kötüleştiren bulgu olması yanında; glomerüler hasarla yakından ilişkilidir. Kontrol grubunda total hasarlanma skorunun daha yüksek olmasının kan basıncı artışıyla hem neden, hem sonuç ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda ratlardaki adriamisin nefropatisinde interstisyel ve glomerüler hasarın nedeni olarak serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasının önemli rolü olduğu gösterilmiştir (80,88). Bu erken dönemde ve muhtemelen kısa süreli bir etkidir ve glomerüloskleroz ile sonuçlanan bir kaskad, bu katyonik molekül tarafından tetiklenmiş olabilir(85). İn vivo ve in vitro çalışmaların sonuçları AN'de inflamatuvar ve immun sistem aktivasyonunu desteklemektedir. Bricio ve arkadaşları(33) 1992 yılında adriamisin uygulanmış ratlardan izole edilmiş olan glomerüllerin makrofaj İL-1'ine çok benzeyen İL-1 benzeri bir sitokin ürettiklerini ve anti-İL-1 uygulaması ile idrarda protein atılımında geçici fakat çok belirgin azalma sağlandığını göstermişlerdir. Çalışmacılar İL-1'in bu nefroz modelinde ortaya çıkan glomerüler kapiller duvar seviyesindeki fonksiyonel ve yapısal bozukluklarda önemli bir mediatör olabileceğini öne sürmüşlerdir. AN'de immun sistem aktivasyonunun potansiyel rolü, selüler immunité eksikliği olan farelerde adriamisin uygulaması ile nefropatinin gelişmediğini gösteren çalışmanın sonuçları ile desteklenmiştir(89). Rangan ve arkadaşları(90) 2000 yılında AN'nin nükleer faktör κ B-bağımlı (TNF α , monosit kemoatraktan protein-1, makrofaj inflamatuvar protein 1- α , İL-10) ve nükleer faktör κ B-bağımsız (TGF- β 1) sitokin genlerinde zamanla değişim gösteren diferansiyel upregülasyon ile karakterize olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bir immunomodülatör ajan olan düşük moleküler ağırlıklı heparinin de AN'de glomerüler TNF α üretimi ve dolayısıyla proteinüri üzerine inhibitör etkisinin olduğu bulunmuştur(81). Çalışmamızda sitokin düzeylerine bakılmamıştır, fakat proteinüri açısından baktığımızda kontrol grubu ile tedavi grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yüksek doz İVİG NS'da yeni bir tedavi seçeneği olarak daha önce erişkin hastalarda birkaç klinik çalışmada kullanılmıştır. Şiddetli IgA nefropatisi veya Henoch-Schönlein Purpurası tanıları almış 11 hastada 3 kürlük yüksek doz (2 gr/kg) İVİG tedavisi ile proteinüri, hematüri, lökositüride ve histolojik aktivite indekslerinde azalma ile birlikte; glomerüler filtrasyon hızında azalmanın yavaşlaması veya tamamen

durdurulması sağlanmıştır(14). Yine 26 yaşında steroide dirençli Henoch-Schönlein Purpura nefritli bir kadın olguda 5 günlük IVIG (400 mg/kg) tedavisi ile tam remisyon sağlanmıştır(15). Lupus nefriti tanısı almış olan 14 hastada gerçekleştirilen bir klinik çalışmada 18 ay boyunca aylık 400 mg/kg dozda İVİG ile siklofosamid alan iki grup karşılaştırılmış ve standart siklofosamid tedavisi ile remisyonun sağlanması açısından farklı olmadığı, güvenli ve etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir(12). Kronik glomerulonefriti olan 116 idyopatik veya Lupus nefriti olan ve 15 yıllık takibe alınan bir hasta grubunda 36 hastada tam remisyon, 48 hastada ise kısmi remisyon sağlanmış ve sadece minör yan etkilere sahip olması sebebiyle toksik yan etkileri olan diğer immunsupresif ilaçlara iyi bir alternatif olarak önerilmiştir(4). Steroide dirençli NS'u olan 9 çocuk hastaya pulse metilprednisolon ve pravastatin ile kombine olarak üç kür 200 mg/kg IVIG uygulanan bir çalışmanın sonuçları ise böbrek histolojilerinde minör glomerüler anormalliği olan 5 olguda tam remisyon sağlandığını göstermiştir(91).

Etyolojisi açığa kavuşmamış hastalıkların etyopatogenezlerinin anlaşılabilmesi, tedavi edici olduğu düşünülen ajanların insanlarda kullanımından önce etkilerinin gösterilmesi ve yan etkilerinin belirlenmesi amacıyla bir çok hastalığın hayvan modelleri geliştirilmiştir. Nangaku ve arkadaşları(26) insanlardaki membranöz nefropatinin hayvan modeli olan Heymann nefritini ratlarda oluşturarak 4 kür 600mg/kg dozda keçi immünglobulini vermişler ve kontrol grubuna göre glomerüler hasarda anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın ışığında daha sonra membranöz nefropatili 86 olguya 6 kurlük İVİG tedavisi uygulanarak kısa ve uzun dönem etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları düşük doz İVİG'in kısa dönemde remisyonun erken indüksiyonu açısından yararlı olduğu fakat uzun dönem sonuçları etkilemediği tespit edilmiştir(3). Biz çalışmamızda idyopatik nefropatinin histopatolojik bulguları olan minimal lezyon ve FSGS'nin hayvan modeli olan adriamisin nefropatisini oluşturduk ve İVİG'in bu modeldeki etkilerini inceledik.

İnsan İVİG'inin etkilerinin gözlenmesi amacıyla daha önce hayvan modelleri için ratlar seçilmiştir. İVİG'in makrofajların tetiklenmesi ile in vivo hafif nötrofil aktivasyonuna sebep olduğu, deneysel otoimmün myokardit modelinde TNF α ekspresyonunu ve myokardial inflamasyonu azalttığı, sepsis ve endotoksemisi olan ratlarda hepatik mikrovasküler inflamatuvar cevabı sınırladığı gösterilmiştir(92-94). Biz de İVİG'in NS üzerine etkilerini incelemek amacıyla ratlarda adriamisin nefropati modelini seçtik.

İVİG tedavisinin komplikasyonu olarak akut böbrek yetmezliği gelişebildiği ve bu yan etkinin de stabilize edici ajana bağlı olduğunu bildiren raporlar mevcuttur. 41 yaşında IgA nefriti tanısı olan bir olguya 2 kürlük sukroz içeren yüksek doz İVİG uygulaması sonrası akut böbrek yetmezliği gelişmiş ve hemodialize alınmış, aynı hastaya 4 hafta sonrasında sukroz içermeyen İVİG preparatı kullanılması ile aynı yan etki gözlenmemiştir(95). Ig A nefriti tanısı olan 48 yaşındaki bir diğer olguda ise maltoz içeren İVİG preparatı ile tedavi sonrası hemoliz ve hızla böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmüştür(96). MLH tanısı almış olan 4 yaşındaki olguya idrar yolu enfeksiyonu ve hipogammaglobulinemisi olması sebebiyle replasman tedavisi olarak sukroz içermeyen İVİG preparatı verilmesi sonrası böbrek biyopsisinde interstisyumda yoğun eozinofil infiltrasyonunun görüldüğü akut tubulointerstisyel nefrit gelişmiştir(97). Çalışmamızda özellikle içeriğinde stabilize edici ajan olarak sukroz ya da maltoz içermeyen bir immünglobulin preparatı seçilmiştir. Tedavi grubundaki ratların hiçbirinde böbrek yetmezliği gelişmemiş aksine kontrol grubuna göre böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunduğu gözlenmiştir.

Daha önce ratlarda çeşitli insan İVİG preparatları ile yapılan bir çalışmada İVİG infüzyonundan 10 dakika sonra bazı ratlarda makrofajlardan trombosit aktive edici faktör üretimi sebebiyle hipotansiyon geliştiği bunun da preparatların immünglobulin G dimer içerikleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir(98). Çalışmamızda İVİG uygulamasının hemen sonrasında tansiyon arteriyel ölçümü yapılmadığı için kısa dönem etkileri açısından yorum yapmak mümkün değildir.

İNS etyopatogenezinde T hücre disfonksiyonu ve sitokin ekspresyonu regülasyonunda rol oynayan transkripsiyon faktörlerinde anormal aktivite varlığının rol oynadığı bilinmektedir. AN'nin oluşum mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Ancak yukarıda belirtildiği gibi sitokinlerin olaya karıştığı immünolojik mekanizmaların varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle immünomodülatör etkinliği iyi bilinen İVİG'i adriamisin ile NS oluşturulmuş ratlarda kullanarak etkinliğini araştırdık.

İVİG otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar üzerine olan etkisini sitokin üretimi düzenlenmesini de içeren bir çok mekanizma ile gerçekleştirmektedir. Pemhigus vulgarisli hastalarda immünglobulin tedavisi sonrası İL-1 α ve İL-1 β düzeyleri düşerken İL-1 reseptör antagonisti (Ra) düzeyinin arttığı gösterilmiştir(99). Primer hipogamaglobulinemisi olan olgularda ise İVİG tedavisi ile İL-1Ra ve İL-1 α 'ya karşı nötralizan antikörlerde belirgin artış, İL-1 α , İL-1 β ve solubl İL-1 reseptör tip 1'de hafif azalma ve solubl İL-1 reseptör tip 2'de anlamlı artış tespit edilmiştir(100). Çalışmamızda düzeylerine bakılmaması sebebiyle AN'de İVİG uygulamasının interlökinler üzerine etkisini net olarak söyleyememekle birlikte 16. hafta sonunda tespit ettiğimiz daha düşük final hasarlanma skorunun daha önce de bahsedildiği gibi İVİG'in immünomodülatör etkisine bağlı ortaya çıktığını varsayabiliriz. Bu hipotez üzerine yapılacak yeni çalışmalar ile net sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca gelecekte planlanacak çalışmalarda deney süresinin daha uzun tutulması ve daha erken dönemde immünglobulin verilmesi ile kreatinin düzey farklarının belki de daha belirgin olabileceği düşüncesindeyiz.

6.ÖZET:

Steroide dirençli NS'lularda tedavide kullanılan immünsüpresiflerin kısıtlı etkinlikleri ve ciddi yan etkileri nedeniyle tedavide yeni seçeneklere gereksinim vardır. Tıpta geniş kullanım alanı olan ancak NS tedavisinde etkinliği iyi bilinmeyen immünglobulinin deneysel NS'lu ratlarda etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Wistar-albino cinsi 16 rat (Deney : 8 , Kontrol :8) çalışmaya alındı. Tüm ratların 0. gün 24 saatlik idrarları biriktirilip kan örnekleri alındıktan sonra 1. gün ve 3. haftada 2 mg/kg iv adriamisin 2 doz verildi. 5. haftada deney grubuna ardısıra iki gün 1 gr/kg intraperitoneal immünglobulin, kontrol grubuna intraperitoneal %0.9 NaCl verildi. Tedavi grubuna intraperitoneal immünglobulin ve kontrol grubuna %0.9 NaCl verilmeden önce NS oluşturulduğunun kanıtlanması amacıyla, verildikten sonra ise kontrol ve tedavi grupları sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla 5, 8, 12 ve 16. haftalarda idrar ve kan örnekleri alınarak serum albümin, trigliserid ve kreatinin, idrar protein ve kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Kontrol grubunun ve deney grubunun adriamisin sonrası 24 saatlik idrar proteini adriamisin öncesine göre anlamlı olarak artmıştı ($p=0.018$; $p=0.018$). 24 saatlik idrar proteini, serum albümini, serum trigliserid; kontrol ve deney gruplarında 8. 12. ve 16. haftalarda anlamlı farklı değildi ($p=0.08$, $p=0.90$, $p=0.20$; $p=0.14$, $p=0.24$, $p=0.95$; $p=0.16$, $p=0.48$, $p=0.90$, sırasıyla). Serum kreatinini 0. gün deney ve kontrol gruplarında benzer iken ($p=0.52$) 16. hafta kontrol grubunda daha yüksekti ($p=0.001$). Kreatinin klirensi 0. gün deney ve kontrol gruplarında benzer iken ($p=0.72$) 16. hafta kontrol grubunda daha düşüktü ($p=0.049$).

Onaltıncı haftada gerçekleştirilen histolojik analizlere göre interstiyel fibrozis skorlaması (kontrol ortalama 42.42 ± 21.69 , tedavi ortalama 28.92 ± 7.61 ; $p=0.105$) ve glomerüler skleroz indeksleri arasında (kontrol grubu aralığı 0.33-1.82, ortalama 0.80 ± 0.53 ; tedavi grubu aralığı 0.23-0.57, ortalama 0.38 ± 0.13 ; $p=0.064$) anlamlı fark yok iken, glomerüler final hasarlanma skoru tedavi grubunda anlamlı olarak düşüktü (final

hasarlanma skoru kontrol grubu aralığı 55-182.5, ortalama 96.1 ± 44 ; tedavi grubu aralığı 32.5-85, ortalama 59.6 ± 20 ; $p=0.03$)

Çalışmamızın sonucunda intraperitoneal immünglobulin ile NS'un laboratuvar bulgularının düzelmediğini tespit ettik. Ancak İVİG verilen grupta kontrol grubuna göre kreatinin klirensi daha yüksek ve histolojik incelemede final hasarlanma skoru belirgin düşük olarak bulundu. Bu sonuçlar gelecekte yüksek doz İVİG'in NS'da bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesini desteklemektedir.

7.KAYNAKLAR:

- 1) Clark AG, Barrat TM. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In Barrat TM, Avner ED, Harmon EW ed. Pediatric Nephrology, 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore ,1999: pp731-743
- 2) Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal segmental glomerulosclerosis. In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG ed. Oxford textbook of Clinical Nephrology, 2nd ed. Oxford University Press, New York,1998:pp 493-535
- 3) Yokoyama H, Goshima S, Wada T et al. The short and long-term outcomes of membranous nephropathy treated with intravenous immune globulin therapy. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2379-2386
- 4) Monova D, Belovezhkov N, Altunkova I, Monov S. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis:clinical experience lasting 15 years. Nephron 2002;90:262-266
- 5) Consensus statement: Intravenous Immunoglobulin: Prevention and treatment of disease. NIH Concensus Development Conference, Bethesda, MD 1990 May 21-23;8:1-23
- 6) Stiehm R E. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. Pediatr Infect Dis J 1997;16:696-707
- 5) Tanzer F, Yazar N, Hakgüden Y, Kafalı G. Intravenous immunoglobulin for sepsis prevention in preterm infants. Turkish J Ped 1997;39:341-345

- 8) Pilz G, Fateh Moghadam S, Viell B et al. Supplemental immunoglobulin therapy in sepsis and septic shock. *Theoretical Surgery* 1993;8:61-83
- 9) Dolakas MC. Intravenous immunoglobulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med* 1997;126:721-730
- 10) Saw J, Pamboukion S, Naiman S, Ignaszewski A. The use of intravenous gamma-globulin in acute dilated cardiomyopathy. *BC Med J* 2000; 42:384-388
- 11) JW Newburger, M Takahashi, AS Beiser et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Eng J Med* 1991;324:1633-1639
- 12) Boletis JN, Ionnidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferatif lupus nephritis. *Lancet* 1999;354:569-570
- 13) Hundt M, Manger K, Dörner T et al. Treatment of acute exacerbation of systemic lupus erythemaosus with high dose intravenous immunoglobulin. *Rheumatology* 2000;39:1301-1302
- 14) Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y et al. High- dose immunoglobulin therapy for severe IgA Nephropathy and Henoch-Schonlein Purpura. *Ann Intern Med* 1994;120:476-484
- 15) Kusuda A, Migita K, Tsuboi M et al. Successful treatment of adult-onset Henoch-Schonlein Purpura nephritis with high-dose immunoglobulin. *Intern Med* 1999;38:376-379

- 16) Welch TR, McAdams AJ, Beischel LS. Glomerulonephritis associated with complete deficiency of the fourth component of complement-response to intravenous immunoglobulin. *Arthritis Rheum* 1995;38:1333-1337
- 17) Blanchette VS, Kirby MA, Turner C. Role of intravenous immunoglobulin G in autoimmune hematologic disorders. *Semin Hematol* 1992;29:72-82
- 18) Debre M, Bonnet MC, Fridman WH et al. Infusion of Fc gamma fragments for treatment of children with acute immun thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1993;342:945-949
- 19) Jungi TW, Brcic M, Kuhnert P, Spycher MO, Li F, Nydegger UE. Effect of IgG for intravenous use on Fc receptor-mediated phagocytosis by human monocytes. *Clin Exp Immunol* 1990;82:163-169
- 20) Abe Y, Horiuchi A, Miyake M, Kimura S. Anticytokine nature of natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Immunol Rev* 1994;139:5-19
- 21) Andersson UG, Bjork L, Skansen SU, Andersson JP. Down-regulation of cytokine production and interleukin-2 receptor expression by pooled human IgG. *Immunology* 1993;79:211-216
- 22) Bendtzen K, Hansen MB, Ross C, Poulsen LK, Svenson M. Cytokines and autoantibodies to cytokines. *Stem Cells Dayt* 1995;13:206-222
- 23) Basta M, Fries LF, Frank MM. High doses of intravenous Ig inhibit in vitro uptake of C4 fragments onto sensitized erythrocytes. *Blood* 1991;77:376-380

- 24) Dietrich G, Kaveri SV, Kazatchkine MD. Modulation of autoimmunity by intravenous immune globuline through interaction with the function of the immune/idiotypic network. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62:73-81
- 25) Toungouz M, Denys CH, De Groot D, Dupont E. In vitro inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 production by intravenous immunoglobulins. *Br J Haematol* 1995;89:698-703
- 26) Nangaku M, Pippin J, Richardson CA et al. Beneficial effects of systemic immunoglobulins in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:2054-2062
- 27) Deschenes G, Doucet A. Collecting duct Na/K-ATPase activity is correlated with urinary sodium excretion in rat nephrotic syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:604-615
- 28) Remuzzi A, Pergolizzi R, Mauer SM, Bertani T. Three dimensional morphometric analysis of segmental glomerulosclerosis in the rat. *Kidney Int* 1990;38:851-856
- 29) Vogt B, Dick B, Marti HP, Frey JF, Frey MB. Reduced 11 beta – hydroxysteroid dehydrogenase activity in experimental nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:753-758
- 30) Zima T, Tesar V, Crkovska J et al. ICRF-187 (dexrazoxan) protects from adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1975-1979
- 31) Tesar V, Zima T, Jirsa Jr M et al. Influence of losartan and enalapril on urinary excretion of 8-isoprostane in experimental nephrotic syndrome. *Med Sci Monit* 2002;8:BR69-74

- 32) Ozen S, Usta Y, Sahin-Erdemli I et al. Association of nitric oxide production and apoptosis in a modal of experimental nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:32- 38
- 33) Bricio T, Molina A, Mampaso F. Effect of anti-interleukin-1 administration to rats with adriamycin-induced nephrosis. *APMIS* 1992;100:401-407
- 34) Hammond PGStJ. Nephrotic syndrome. In Berkow R, Fletcher AJ ed. *The Merck Manual*,16th ed.Merck and co. inc, Rahway, NJ ,1992:pp. 1693
- 35) Roth PKS, Amaker BH, Chan JCM. Nephrotic syndrome:Pathogenesis and management. *Pediatrics in Review* 2002;23:237-248
- 36) McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire,UK. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1040-1044
- 37) Sharples P M, Poulton J, White RHR . Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985;60:1014-1017
- 38) Zhou GP, Guo YQ, Ji YH, Zhang GL. Major histocompatibility complex class antigens in steroid-sensitive nephrotic syndrome in Chinese children. *Pediatr Nephrol* 1994;8:140-141
- 39) Cheung W, Ren EC, Chan SH, Gong WK, Yap HK. Increased HLA-A 11 in Chinese children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;17:212-216

- 40) Al-Eisa AA, Haider MZ, Srivasta BS. HLA-DRB1 alleles in Kuwaiti children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;15:79-81
- 41) Kari JA, Sinnott P, Khan H, Trompeter RS, Snodgrass JAIG. Familial steroid-responsive nephrotic syndrome and HLA antigens in Bengali children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:346-349
- 42) Gür Güven A. Çocuklarda nefrotik sendrom ve tedavisi. Antalya 1996
- 43) Blumberg RW, Cassidy HA. Effects of measles on the nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 1947;73:151
- 44) Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974;2:556-560
- 45) Lama G, Luongo I, Tirino G, Borriello A, Carangio C, Salsano ME. T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kid Dis* 2002;39: 958-965.
- 46) Neuhaus TJ, Shah V, Callard RE, Barratt TM. T-lymphocyte activation in steroid-sensitive nephrotic syndrome in childhood. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1348-1352
- 47) Glimcher LH, Merphy KM. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Genes Dev* 2000;14:1693-1711
- 48) Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:245-248

- 49) Sahali D, Pawlak A, Valanciute A et al. A novel approach to investigation of the pathogenesis of active minimal-change nephrotic syndrome using subtracted cDNA library screening. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1238-1247
- 50) Stefanovic V, Golubovic E, Mitic-Zlatkovic M, Vlahovic P, Jovanovic O, Bogdanovic R. Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998;12:463-466
- 51) Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:529-537
- 52) Tenbrock K, Schubert A, Stapenhorst L et al. Type 1 IgE receptor, interleukin 4 receptor and interleukin 13 polymorphisms in children with nephrotic syndrome. *Clin Sci* 2002;102:507-512
- 53) Ho IC, Lo D, Glimcher LH. c-maf promotes T helper cell type 2 (Th2) and attenuates Th1 differentiation by both interleukin 4-dependent and -independent mechanisms. *J Exp Med* 1998;188:1859-1866
- 54) Sahali D, Pawlak A, Le Gouvello S et al. Transcriptional and post-transcriptional alterations of $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ in active minimal-change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1648-1658
- 55) Cao C, Lu S, Dong C, Zhao R. Abnormal DNA-binding of transcription factors in minimal-change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:790-795

- 56) Fuchshuber A, Jean G, Gribouval O et al. Mapping a gene (SRN1) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995;4:2155-2158
- 57) Mathis BJ, Kim SH, Calabrese K et al. A locus for inherited focal segmental glomerulosclerosis maps to chromosome 19q13. *Kidney Int* 1998;53:282-286
- 58) Kaplan JM, Kim H, North KN et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000;24:251-256
- 59) Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL et al. Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1999;58:113-120
- 60) Masugi Y, Masuda Y, Sato S et al. Retarded mesangial transport and its pathomorphologic sequelae in human and experimental renal disease. *Acta Pathol. Jpn* 1983;33:219
- 61) Lovett DH, Szamel M, Ryan JL, Srerzel RB, Gemsa D, Resch K. Interleukin 1 and the glomerular mesangium I. Purification and characterization of a mesangial cell-derived autogrowth factor. *J Immunol* 1986;136:3700
- 62) Mene P, Abboud HE, Dunn MJ. Regulation of mesangial cell growth in culture by thromboxane A2 and prostacyclin. *Kidney Int* 1990;38:232
- 63) Ruef C, Budde K, Lacy J et al. Interleukin 6 is an autocrine growth factor for mesangial cells. *Kidney Int* 1990;38:249

- 64) Washizawa K, Kasai S, Mori T, Komiyama A, Shigematsu H. Ultrastructural alteration of glomerular anionic sites in nephrotic patients. *Pediatr Nephrol* 1993;7:1
- 65) Cohen AH, Border WA, Glassock RJ. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest* 1978;38:610
- 66) Pardo V, reisgo I, Zilleruello G, Strauss J. The clinical significance of mesangial IgM deposits and mesangial hypercellularity in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1984;3:264
- 67) Artuson G, Groth T, Grotte G. Human glomerular membrane porosity and filtration pressure:dextran clearance data analysed by theoretical models. *Clin Sci* 1971;40:137-158
- 68) Robson JM, Giangiacomo J, Kienstra RA, Naqvi ST, Ingelfinger JR. Normal glomerular permeability and its modification by minimal change nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1974;54:1190-1199
- 69) Rennke HG, Patel Y, Venkatachalam MA. Glomerular filtration of proteins: clearance of anionic, neutral, and cationic horseradish peroxidase in the rat. *Kidney Int* 1978;13:278-288
- 70) Brenner BM, Hostter TH, Humes HD. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *N Eng J Med* 1978;298:826-833
- 71) Ljunberg P. Glycosaminoglycans in urine and amniotic fluid in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1994;8:532

- 72) Fogo A. Nephrotic syndrome: molecular and genetic basis. *Nephron* 2000;85:8-12
- 73) Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:152-169
- 74) Caridi G, Bertelli R, Carrea A et al. Prevalance, genetics and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2742-2746
- 75) Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P ed. *Pediatric Nephrology*, 5th ed. Philadelphia :Lippincott Williams and Wilkins,2004:557-573
- 76) Eddy AA. Protein restriction reduces transforming growth factor- β and interstitial fibrosis in nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1994;266:884-893
- 77) Woods LL. Mechanisms of renal hemodynamic regulation in response to protein feeding. *Kidney Int* 1993;44:659
- 78) Raij L, Azar S, Keane W. Mesangial immune injury, hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidney Int* 1984;26:137-143
- 79) Bayazit AK, Bayazit Y, Noyan A, Gonlusen G, Anarat A. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine in obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2003;18:100-104
- 80) Okasora T, Takikawa T, Utsunomiya Y et al. Suppressive effect of superoxide dismutase on AN. *Nephron* 1992;60:199-203

- 81) Benchetrit S, Golan E, Podjarny E et al. Low molecular weight heparin reduces proteinuria and modulates glomerular TNF α production in the early phase of adriamycin nephropathy. *Nephron* 2001;87:155-160
- 82) Zima T, Tesar V, Stipek S et al. The influence of cyclosporin on lipid peroxidation and superoxide dismutase in adriamycin nephropathy in rats. *Nephron* 1997;75:464-468
- 83) Grond J, Weening JJ, Elema JD. Glomerular sclerosis in nephrotic rats. *Lab Invest* 1984;51:277-285
- 84) Okuda S, Oh Y, Tsuruda H, Onoyama K, Fujimi S, Fujishima M. Adriamycin-induced nephropathy as a model of chronic progressive glomerular disease. *Kidney Int* 1986;29:502-510
- 85) Van den Branden C, Ceysens B, De Craemer D et al. Renal antioxidant enzymes and fibrosis-related markers in the rat adriamycin model. *Nephron* 2000;86:167-175
- 86) Crofton JT, Ota M, Share L. Role of vasopressin, the renin-angiotensin system and sex in Dahl salt-sensitive hypertension. *J of Hypertension* 1993;11:1031-1038
- 87) Amiri F, Garcia R. Renal angiotensin II receptor regulation in two-kidney, one clip hypertensive rats. *Hypertension* 1997;30:337-344
- 88) Washio M, Nanishi F, Okuda S, Onayama K, Fujishima M. Alpha tocopherol improves focal glomerulosclerosis in rats with adriamycin-induced progressive renal failure. *Nephron* 1994;68:347-352

- 89) Amore A, Mazzucco G, Cavallo F et al. Adriamycin induced proteinuria in nude mice: an immune-system-mediated toxic effect. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1012-1018
- 90) Rangan GK, Wang Y, Tay Y-C, Harris DCH. Cytokine gene expression in AN: effects of antioxidant nuclear factor κ B inhibitors in established disease. *Nephron* 2000;86:482-490
- 91) Kano K, Hoshi E, Ito S et al. Effects of combination therapy consisting of moderate-dose intravenous immunoglobulin G, pulsed methylprednisolone and pravastatin in children with steroid-resistant nephrosis. *Nephron* 2000;84:99-100
- 92) Teeling JL, Bleeker WK, Rigter GM, van Rooijen N, Kuijpers TW, Hack CE. Intravenous immunoglobulin preparations induce mild activation of neutrophils in vivo via triggering of macrophages-studies in a rat model. *Br J Haematol* 2001;112:1031-1040
- 93) George J, Barshack I, Malka E et al. The effect of intravenous immunoglobulins on the progression of experimental autoimmune myocarditis in the rat. *Exp Mol Pathol* 2001;71:55-62
- 94) Ito Y, Lukita-Atmadja W, Machen NW, Baker GL, McCuskey RS. High doses of intravenous immunoglobulin G enhance Kupffer cell phagocytic function during the late phase of sepsis and endotoxemia in rats. *Shock* 2000;13:485-491
- 95) Hansen-Schmidt S, Silomon J, Keller F. Osmotic nephrosis due to high-dose immunoglobulin therapy containing sucrose (but not with glycine) in a patient with immunoglobulin A nephritis. *Am J Kid Dis* 1996;28:451-453

96) Villarreal JR, Ortega O, Vigil A et al. Henoch-Schönlein nephritis. Adverse effect of treatment with intravenous immunoglobulin. Nephrol Dial Transplant 1999;14:795-796

97) Tanaka H, Waga S, Tateyama T, Sugimoto K, Kakizaki Y, Yokoyama M. Acute tubulointestinal nephritis following intravenous immunoglobulin therapy in a male infant with minimal-change nephrotic syndrome. J Exp Med 1999;189:155-161

98) Bleeker WK, Teeling JL, Verhoeven AJ et al. Vasoactive side effects of intravenous immunoglobulin preparations in a rat model and their treatment with recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase. Blood 2000;95:1856-1861

99) Bhol KC, Desai A, Kumari S, Colon JE, Ahmed AR Pemphigus vulgaris: the role of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in pathogenesis and effects of intravenous immunoglobulin on their production. Clin Immunol 2001;100:172-180

100) Aukrust P, Müller F, Svenson M, Nordoy I, Bendtzen K, Froland SS Administration of intravenous immunoglobuline in vivo down-regulatory effects on the IL-1 system. Clin Exp Immunol 1999;115:136-143

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ