

GLOMERULONEFRİTLERDE BCG VE LEVAMİSOL İLE İMMUNOSTİMULAN TEDAVİ SONUÇLARI

Dr. N. Yılmaz SELÇUK (1)
Dr. Ayla SAN (2)
Dr. H. Zeki TONBUL (3)
Dr. Zeki SOYPAÇACI (4)

ÖZET :

Son yıllarda yapılan insan ve hayvan deneylerinde BCG'nin immunostimulan etkisinin mononükleer hücre fagositoz yeteneğini düzelterek böbrek dokusunda bulunan immun kompleksleri azalttığı ve glomerulonefritin iyileştiği tesbit edildi.

Kliniğimizde glomerulonefrit tanılı 7 hastaya (1 mesangioproliferatif, 1 membranoz, 3 membranoproliferatif, 2 kronik glomerulonefrit) BCG intradermal, Levamisol ve Dipridamol ise oral olarak 1-9 ay süreyle uygulandı.

Mesangioproliferatif glomerulonefrit tanılı hastamız iyileşirken, membranoz glomerulonefrit tanılı hastamız kısmi iyileşti. Diğer hastalarda ise iyileşme gözlenmedi.

Sonuçta bazı primer glomerulonefritlerde BCG ve Levamisol tedavisinin faydalı olacağı kanaatine varıldı.

GİRİŞ

Primer glomerulonefrit çoğunlukla intraglomeruler eriyebilir immun kompleks depolanmasıyla meydana gelir (1).

Deneysel çalışmalarda antijen-antikor komplekslerinin mononükleer hücreler tarafından fagosite edildiği gösterilmiştir (2,3). Dolaşan immun komplekslerin kalıcı fagositozu ve ortadan kaldırılması mononükleer hücre Fc reseptörleriyle kolaylaştırılır (4).

İlk çalışmalarda daha önceden oluşturulmuş immun komplekslerin dolaşıma verilmesiyle komplekslerin karaciğer ve dalağın fagosit sistemlerinde toplandığı

- (1) Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı Yrd. Doç.
- (2) Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı Prof. Dr.
- (3) Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı Yrd. Doç.
- (4) Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Araştırma Gör.

gösterilmiştir. Bir süre sonra sistemin doyduğu ve renal birikimin arttığı tesbit edilmiştir (3,4). Son yıllardaki çalışmalarda ise nefritli hastaların bazısında mononükleer hücre Fc reseptör fonksiyonunda defekt olduğu bulunmuştur. Bu defekt immun nefritli hastalarda fagositlerin fonksiyonel kapasitesinde yetmezliğe yol açmaktadır (3). Doğumsal kompleman eksikliği ile de nefrit arasında önemli ilişki tesbit edilmiştir. Kompleman eksikliği immun komplekslerin eriyebilirliğini sağlamakta ve renal birikimi kolaylaştırmaktadır (3,5). Klinik olarak mononükleer fagositik sistemi (MSP) uyaran ajanların (Zyosan vb.) hepatik ve splenik fagositlerin fagositoz yeteneğini artırdığı ve böylece immun komplekslerin renal birikimlerini azalttığı tesbit edilmiştir (3).

Son yıllardaki çalışmalarda BCG'nin de mononükleer fagositik sistemi uyarak glomerullerde immun kompleks birikimini azalttığı gösterilmiştir (1,6).

Bu bilgilerin ışığında konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen veya kliniğimize yeni başvurmuş primer glomerulonefritli hastalarda BCG, Levamisol ve dipridamol tedavisinin sonuçlarını değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı yaptık.

MATERYAL VE METOD

Kasım 1991'de başlayan çalışmamız 7 hasta (3 erkek, 4 kadın) üzerinde yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 21 ± 4 yıl (15-27 yıl) idi. Tüm hastaların histopatolojik tanıları mevcuttu. Hastalar hakkındaki bilgiler Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I- Hastaların özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Histopat Tanı	Hastalık süresi	Önceki Tedavisi
1- S.U.	K	27	MSPGN	1 yıl	Predn.+Siklosp
2- F.S.	E	21	KGN	12 yıl	Prednisolon
3- H.D.	K	20	MPGN	2 yıl	Predn+Siklosp. +Siklophas.
4- H.A.	K	24	MGN	3 yıl	Prednisolon
5- Z.T.	K	22	KGN	3 yıl	Almamış
6- B.C.	E	15	MPGN	8 ay	Almamış
7- N.A.	K	17	MPGN	1 yıl	Almamış

MSPGN = Mesangioproliferatif glomerulonefrit;

KGN = Kronik glomerulonefrit

MPGN = Membranoproliferatif glomerulonefrit;

MGN = Membranöz glomerulonefrit.

İki hasta başka merkezlerde olmak üzere toplam dört hasta kortikosteroid ve immunosupressif tedavi görmüş fakat tedaviler başarısız olmuştu. 3 hasta ise daha önceden bu tür tedavi görmeden BCG, Levamisol, dipridamol tedavisine alındı.

Hastaların tedavi öncesi BUN ve serum kreatinin değerleri normaldi. Canlı attentüe BCG aşısı yaklaşık 60° C'lik su banyosunda 1 saat tutularak öldürüldü. 0,1 ml BCG birinci ay haftada iki defa, daha sonraki aylarda 15 günde bir defa, intradermal olarak uygulandı. Aynı zamanda Levamisol 120 mg/gün p.o haftada üç gün ve dipridamol 225 mg/gün hergün p.o. verildi.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında eritrosit sedimantasyon hızı, serum albumini, BUN, Serum kreatinin, 24 saatlik idrarda protein, kan lökosit sayısı, lökosit formülü ve PPD testi incelendi.

SONUÇLAR

BCG, Levamisol ve dipridamol tedavisinin hastalara 9 ay uygulanması hedeflendi. Proteinüri, total lenfosit sayısı, serum albumini ve PPD'ye göre tedaviye cevap değerlendirildi.

Mesangioproliferatif tanılı bayan hasta, tedaviyle tam remisyona girdi. Bir yıl önce bu tanıyı alan hasta, 1 mg/kg/gün prednisolon+5 mg/kg siklosporin kullanmış, ancak tedaviye yeterli cevap alınamamıştı. Kliniğimize proteinüri 2gm/gün; serum albumini 3,4 gm/dL, PPD: 4-5 mm. olarak kabul edildi. Kasım 1991'den itibaren BCG, Levamisol ve dipridamol verildi.

Tedaviye başladıktan itibaren ikinci ayda prteinüri 50 mg/gün'e düştü. Serum albumini ve Total lenfosit sayısı arttı. PPD ise 15 mm. oldu. Hasta kendini daha iyi hissettiğini, ev işlerini daha rahat yapabildiğini ifade ediyordu. Bu sonuçlar 9 aylık tedavi süresince devam etti.

Membranoz glomerulonefritli hasta prednisolon tedavisine cevap vermemişti. 3,6 gm/gün proteinürisi olan hastaya BCG, Levamisol ve dipridamol tedavisi başlandı. Tedavinin 3. ayında proteinüri, 1,7 gm/gün'e azaldı. Total lenfosit sayısı ve serum albumininde kısmi bir artış oldu. Tedavi süresince yaklaşık bu seviyelerde devam etti. Diğer hastalarda tedaviyle önemli bir farklılık tesbit edilmedi. Tedavi sonunda hastaların BUN ve serum kreatinin değerleri değişmedi. Kronik glomerulonefritli bir bayan hasta ise 1 aydan sonra tedavisine devam etmedi.

Sonuçlar Tablo II'de özetlendi.

Tablo-II BCG ve Levamisolle tedavi sonuçları

Hasta	Cinsiyet	Tedavi süresi	Proteinüri (gm/gün)		Total Lenfosit Say.		Serum Alb (gm/dl)		PPD (mm)	
			Ted. Ö.	Ted. S.	Ted. Ö.	Ted. S.	Ted. Ö.	Ted. S.	Ted. Ö.	Ted. S.
MSPGN	K	9	2	0.05	5.85	2715	3.4	4.8	4	15
KGN	E	9	3.1	3	2240	1170	.3.1	2.8	3	3
MPGN	E	9	2.1	2	3240	2924	2.8	2.4	Ø	Ø
MGN	K	9	3.6	1.8	2160	2828	2.3	2.6	Ø	Ø
KGN	K	1	1.8	1.9	1840	1810	3.0	3.1	12	13
MPGN	E	2	2.6	2.4	1200	820	2.6	2.4	Ø	Ø
MPGN	K	2	2.0	2.3	1600	1800	3.3	3.0	Ø	Ø

MSPGN = Mesangioproliferatif glomerulonefrit

KGN = Kronik glomerulonefrit

KPGN = Membranoproliferatif glomerulonefrit

MGN = Membranöz glomerulonefrit.

TARTIŞMA

İmmün kompleks glomerulonefrit gelişiminin antikor tarafından antijenin defektif klirensinden dolayı olduğunu gösteren bulgular mevcuttur. Bu yetmezlikten sorumlu olan faktörler (a) enfeksiyona karşı yetersiz antikor oluşumu, (b) T hücre cevabının genel ve spesifik yetmezliği ve (c) kompleman eksikliğidir (5).

Leopoldo Raj ve arkadaşları (1981) tarafından yapılan hayvansal deneylerde immün kompleks klirensini kolaylaştıran monosit fagositik sistemin (MPS) Fc reseptör disfonksiyonu ile glomerulonefrit arasında ilişki olduğu ve MPS'yi spesifik olarak stimüle eden ajanların immün komplekslerle meydana gelen glomeruler hasarı azaltmakta faydalı olacağı gösterilmiştir(4).

Jungie Xu ve ark. (1991) tarafından deneysel glomerulonefritte de BCG'nin dolaşan ve glomerullerde biriken immün kompleksleri önemli oranda azattığı bildirildi. Bu sonuç BCG'nin immunostimulan etkisine bağlandı(1).

Aynı çalışma grubu grimer glomerulonefritli 60 hasta üzerinde yaptıkları benzer bir çalışmayı yayınladılar. Bu çalışmada öldürülmüş BCG inokulasyonu, Levamisol ve dipridamol verilen hastaların % 80'nin tam veya kısmi iyileştiği bildirildi. Hastaların 32'sinde (% 53) tam remisyon, 16'sında (% 27) tama yakın remisyon, 10'unda (% 27) kısmi remisyon ve 2'sinde (% 3) ise etkisiz olduğu rapor edildi. Üriner proteinde belirgin bir düşüş BCG inokulasyonunun başlamasından itibaren 12-106 gün arasında (ortalama $49,6 \pm 30,4$ gün) ortaya çıkmıştır (1).

Çalışmamıza aldığımız mesangioproliferatif glomerulonefrit tamli bayan hastamız BCG, Levamisol, dipridamol tedavisine 2. ayda olumlu cevap verdi, proteinüri normal seviyelere düştü. Total lenfosit sayısı ve serum albumininde belirgin artış oldu. Membranöz glomerulonefritli bayan hastamızda da BCG, Levamisol ve dipridamol tedavisinin 3. ayında proteinüride belirgin azalma, total lenfosit sayısı ve serum albumininde kısmi bir artış tesbit edildi.

Her iki vakamızda da tedaviye cevap alınma süresi, Junjie Xu (1991) ve arkadaşlarının yapmış oldukları klinik çalışmayla uyumlu bulundu.

Diğer hastalarımızda ise tedaviye cevap alınamadı. Bu vakalardan birisine 1 ay tedavi uygulanabildi; daha sonra hasta tedaviye gelmedi.

Junjie Xu ve arkadaşlarının (1991) ülkelerindeki primer glomerulonefritin çoğunluğunun histolojik bulgusunun mesangioproliferatif glomerulonefrit olduğunu (yaklaşık % 50) ve BCG tedavisinin deneysel mesangioproliferatif glomerulonefritte en çok etkili olduğunu bildirmişlerdir. Her vakaya renal biyopsi yapmalarına rağmen çalışmalarında sağladıkları % 53'lük tam remisyon bu bilgilerin doğruluğunu ortaya koymaktadır. 11 vakaya yapılabilen biyopsilere göre mesangioproliferatif glomerulonefrit dışındaki vakalarda tama yakın veya parsiyel remisyon sağlandığı bildirilmiştir (1).

Sonuç olarak BCG, Levamisol, dipridamol'den meydana gelen immunosti-

mulan tedavinin özellikle mesangioproliferatif glomerulonefritde başarılı olacağı, diğer histopatolojilerde de uygulanmasının faydalı olabileceği ve bu konuda daha fazla sayıdaki hasta serileriyle detaylı çalışma yapılmasının uygun olacağı kanatındeyiz.

SUMMARY

RESULTS OF IMMUNOSTIMULANT TREATMENT BY THE BCG AND LEVAMISOL IN GLOMERULONEPHRITIS

Recently, In experiments which done in humans and animals, It was determined that the immunostimulant effects of the BCG were decreased immun complexes, presented in renal tissue by improving the phagocytic capacity of mononuclear cells, and that the primer glomerulonephritis improved.

In our clinic. We administered the BCG intradermally, Levamisol and Dipridamol orally in seven patients with glomerulonephritis (1 mesangioproliferative, 1 membranöz, 3 membranoproliferative and 2 chronic glomerulonephritis) for 1-9 months.

The our patient with the mesangioproliferative glomerulonephritis improved completely, Whereas the our patient with the membranöz glomerulonephritis improved partially. The other patients didn't improve.

We concluded that BCG and Levamisol could be useful in treatment of the primer glomerulonephritis.

KAYNAKLAR

- 1- Xu Junjie, Qian Tongsun, Jiang J, Chen C. et al: Clinical studies in the use of BCG and Levamisol in the treatment of glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 6: 548-553; 1991
- 2- Striker G., Mannik M, Tung M. Role of marrow derived monocytes and mesangial cells in removal of immune complexes from renal glomeruli. *J. Exp. Med.* 149: 127-136, 1979.
- 3- Ooi YM, Ooi BS. Identification of monocyte phagocytic defect in a subpopulation of patients with nephritis. *Kidney International*, 23: 851-854, 1983.
- 4- Raj L, Sibley R.K, Keane W. Mononuclear phagocytic system stimulation-Protective role from glomerular complex deposition *J. Lab. Clin. Med.* 98: 558-567, 1981.
- 5- Peters D.K, Lachmann P.J. Immunity deficiency in pathogenesis of glomerulonephritis. *Lancet* 1: 58-60, 1987.
- 6- Xu J., Qian. T.X in c. et al: Protective role of BCG in the rabbit model of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant*, 6: 554-556, 1991.