



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**PRİMER GLOMERÜLOPATİ VAKALARINDA  
İMMÜNOSUPRESİF TEDAVİYE  
3- HYDROXY-3- METHYLGLUTARYL - COENZYME A (HMG-CoA)  
REDÜKTAZ İNHİBİTÖRÜ (STATİN) EKLENMESİNİN  
REMİSYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Songül İLKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa – 2007**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**PRİMER GLOMERÜLOPATİ VAKALARINDA  
İMMÜNOSUPRESİF TEDAVİYE  
3- HYDROXY-3- METHYLGLUTARYL - COENZYME A (HMG-CoA)  
REDÜKTAZ İNHİBİTÖRÜ (STATİN) EKLENMESİNİN  
REMİSYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Songül İLKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ**

**Bursa – 2007**

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet</b>	.....	<b>ii-iv</b>
<b>İngilizce Özet</b>	.....	<b>v-vii</b>
<b>Giriş ve Amaç</b>	.....	<b>1-20</b>
<b>Gereç ve Yöntem</b>	.....	<b>21-23</b>
<b>Bulgular</b>	.....	<b>24-33</b>
<b>Tartışma</b>	.....	<b>34-43</b>
<b>Sonuç</b>	.....	<b>44</b>
<b>Kaynaklar</b>	.....	<b>45-58</b>
<b>Teşekkür</b>	.....	<b>59</b>
<b>Özgeçmiş</b>	.....	<b>60</b>

## ÖZET

Primer glomerülonefrit (GN)'ler farklı prognozlara sahiptir. Bazıları spontan remisyonlarla uzun yıllar sorunsuz veya kronik glomerülonefrit biçiminde seyrederken, bazıları da gürültülü ve hızlı bir şekilde kronik böbrek yetmezliğine ilerler. Ülkemizde ve çoğu Avrupa ülkesinde KBY'nin ikinci nedenleridir. ABD'de ise diyabet ve hipertansiyondan sonra KBY nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadırlar. GN'lerin önemli bir kısmının patogeneğinde immün sistem aktivasyonunun önemli rol oynadığının anlaşılması üzerine, tedavilerinde uzun süredir kortikosteroid ve diğer immünosupresif ajanlar, tek başına veya kombine edilerek kullanılmaktadır. Ancak çeşitli tedavi seçenekleri denenmesine rağmen bugüne kadar ortaya etkin bir tedavi şeması konamamıştır. Mevcut tedavi protokollerinde de, GN'in tipine göre değişmekle birlikte, başarı oranı (%15-80) tatmin edici düzeyde değildir.

Proteinüri hasarlanmış glomerülün bir sonucu olduğundan, hastalığın progresyonunda proteinüri artışı görülmektedir. Proteinürinin kendisinin de direkt olarak böbrek hasarına yol açtığı bilinmektedir. Bu hastalarda proteinüri ile birlikte hiperlipidemi insidansı artmaktadır. Hiperlipideminin ateroskleroza hızlandırdığı gibi bu hastalıkların ilerlemesi ile ortak sonuç olan glomerüloskleroza da katkıda bulunacağı, bu konuda yapılan hayvan çalışmaları ile desteklenmiştir.

Bu görüşten yola çıkarak, GN'lerin tedavisine lipid düşürücü ilaçların ilave edilmesi gündeme gelmiştir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda kolesterol biyosentezinde önemli rolü olan hız kısıtlayıcı enzim HMG CoA redüktaz inhibitörü statinlerin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, glomerüler hastalıklarda üriner protein atılımını azalttığı ve renal fonksiyonların

korunmasında olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Ancak literatürde primer glomerülopatilerde immünosupresif tedaviye statin eklenmesinin remisyon üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle biz bu çalışmamızda, primer glomerülopati vakalarında konvansiyonel immünosupresif tedaviye statin eklenmesinin remisyon ve renal fonksiyonlar üzerine ilave bir katkısının olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde Primer Glomerülonefrit tanısıyla izlenen hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Hastalar immünosupresif tedaviye ilave olarak statin alan grup (Grup A, n=24) ve statin almayan grup (Grup B, n=40) olarak ikiye ayrıldı. Hastaların ilk başvuru tarihinden itibaren iki yıllık verileri; tedaviye ilk başlangıç (0. ay) ve tedavinin 1.,3., 6., 12. ve 24.ay zaman dilimlerinde incelendi. Hastaların demografik özellikleri, renal foksiyon parametreleri, serum lipid ve protein değerleri, remisyon oranları, tedaviye cevabın başlama süresi ve optimal yanıt zamanları grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı.

Sonuçta proteinüri her iki grupta da anlamlı azalma ( $p=0,000$ ) göstermekte idi, ancak gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark yoktu ( $p=0,125$ ). Tedavi sonunda A grubunda 14 (%58,3) hastada tam remisyon, 6 (%25) hastada kısmi remisyon ve 4 (%16,7) hastada tedaviye yanıtızlık gözlenirken, B grubunda sırasıyla bu oranlar 17 (%42,5), 15 (%37,5) ve 8 (%20) idi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,33$ ). Diğer tüm parametreler yönünden de iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Bulgularımız immünosupresif tedaviye statin eklenmesinin remisyon üzerine ek bir yarar sağlamadığını göstermiştir. Ancak dislipidemi ile renal bozululuk derecesi ve üriner protein atılım oranı arasında ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup, bizim çalışmamızda statinlerin dozunun düşük

tutulması ve kontrol grubuna göre belirgin antilipidemik etki elde edilememiş olması nedeniyle bu konuda daha yüksek doz statinlerle yeni çalışmaların yapılmasının uygun olacağı kanısındaız.

**Anahtar kelimeler:** Primer glomerülopati, nefrotik sendrom, statin, proteinüri, dislipidemi

**The Effect of 3- Hydroxy-3- Methylglutaryl–Coenzyme A (HMG-CoA)  
Reductase Inhibitor (STATIN) Addition to Immunosuppressive Therapy  
on Remission in Cases with Primary Glomerulopathy**

**SUMMARY**

Primary glomerulonephritis (GN) have different prognosis. While some of them continue with spontaneous remission without difficulty for many years or a course chronic GN, some are diseases resulting from chronic kidney failure (CKF) with noisy and rapid course. They are the second leading causes of CKF in our country and many European Countries. In USA, they are in the third following diabetes mellitus and hypertension.

As it was determined that activation of immune system plays a significant role in the pathogenesis of important parts of GN, for many years corticosteroids and other immunosuppressive agents have been used to suppress immune mechanism either merely or combined. Although various treatment regimens have been tried, no effective treatment has been found so far. Even though it varies according to type of GN in the current treatment protocols, the success rate is not within the satisfactory rates (%15-80).

Since proteinuria is the result of damaged glomerul, proteinuria increase occurs in the progression of disease. It has been known that proteinuria itself causes kidney damage directly. In such patients, incidence of hyperlipidemia increases with proteinuria. It was supported by animal studies carried out that hyperlipidemia accelerates atherosclerosis and will also contribute glomerulosclerosis which is of a common result with development of these

diseases.

Therefore, in the treatment of GN lipid-reducing drugs have been thought to be used. In different studies it was reported that statins, competitive inhibitors of hydroxymethylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase that catalyzes the rate-limiting step in cholesterol biosynthesis, reduces the excretion of urinary protein in glomerular diseases in a way independent from lipid-lowering effects, and that it has positive effects in the protection of renal functions. But in literature we didn't see any study investigating it's effect on remission if statin is added to immunosuppressive therapy in primary glomerulopathies. Cosequently, in our study, we aimed to investigate whether adding the statin to immunosuppressive therapy is of an additional contribution on remission and renal functions in cases of primary glomerulopathy.

In this study, patients followed with the diagnosis of primary GN at Nephrology Department in Internal Diseases Division in Medical Faculty of Uludağ University were analysed retrospectively. Patients were divided into two groups: Those having statin in addition to immunosuppressive therapy (group A, n=24), and those not having statin (group B, n=40). Two-year-data of patients starting from their first application date were examined in the beginning (0. month) and 1st, 3rd, 6th, 12th and 24th month time intervals of therapy. Demographic characters, renal function parameters, serum lipid and protein values, remission rates, the duration of response to therapy and optimal response times of patients were compared in and intergroups.

In conclusion, proteinuria showed a significant decrease in two groups ( $p=0,000$ ). However there was no significant difference in comparison between groups ( $p=0,125$ ). While in group A there was a complete remission in 14 patients (%58,3), a partial remission in 6 patients (%25), and no response to therapy in 4 patients (%16,7) at the end of treatment, in group B , these were 17 (%42,5), 15 (%37,5) and 8 (%20) respectively, and there was no significant



difference between two groups ( $p=0,33$ ). No significant difference was determined in two groups in view of all other parameters.

Our findings showed that adding the statin to therapy didn't provide an additional benefit on remission. However it has been stated in various studies that there is a relation between dyslipidemia and the degree of renal damage and the excretion rate of urinary protein, and we are of the opinion that it is necessary that new investigations should be done with statins having higher dosage due to the fact that we used low-dose-statins and compared with control group we couldn't have a considerable antilipidemic effect.

**Key Words:** Primary glomerulopathy, nephrotic syndrome, statins, proteinuria, dyslipidemia

## GİRİŞ

Sistemik bir hastalık olmaksızın, temel olarak glomerül bazal membran (GBM)'inde ortaya çıkan, genelde antijen-antikor kompleksi veya direkt GBM'ini hedef alan antikorların aracılık ettiği hastalık grubu **Primer Glomerülonefrit (PGN)'ler** olarak tanımlanmaktadır. Patolojik değişim böbreğe sınırlı olup, sistemik bulguları (hipervolemi, hipertansiyon, üremik sendrom gibi) doğrudan azalmış glomerüler filtrasyona bağlıdır. Bazıları (Membranöz GN gibi) spontan remisyonlarla uzun yıllar seyredebilir. Bazıları (IgA nefriti gibi) yavaş ve ılımlı seyrederse de sonuçta, özellikle erişkin hastaların çoğunluğunda kronikleşmeye (1-3) aday nefritlerdir. Kesin tedavileri olmadığı gibi, yıllarca devam etmeleri dolayısıyla, ülkemizde ve çoğu Avrupa ülkelerinde kronik böbrek yetersizliği (KBY)'nin ikinci nedenidirler. ABD'de ise diyabet ve hipertansiyondan sonra KBY nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadırlar (3). Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit (DPGN), Hızlı İlerleyen (Rapidly Progressive, Cresentic) Glomerülonefrit (RPGN), Membranöz Glomerülonefrit (MGN), Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH), Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS), Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN), IgA Nefropatisi bu grupta yer alır.

İnsan glomerülonefritlerinin patogenezinde varlığı ve geçerliliği kesin olarak kanıtlanmış iki temel başlatıcı mekanizma söz konusudur. Bunlardan ilki ve en yaygını, dolaşan antijen-antikor komplekslerinin (immün komplekslerin) glomerülde tutulmasıdır. Bu mekanizma, GN'lerin hemen tüm tiplerini oluşturabilir. İkinci ve çok seyrek rastlanılan mekanizma ise, GBM'ı tip IV kollajenine karşı oluşan Anti-GBM antikorunun, antijeni ile tüm GBM boyunca çizgi şeklinde birleşmesidir. Epitelyal ve kresentik GN'lerin bir kısmını bu

mekanizma başlatmaktadır. İnsan GN'inde rolü henüz kanıtlanmamış bir üçüncü mekanizma da, glomerül içerisinde yerel olarak (in situ) immün kompleks (İK) oluşmasıdır.

Görüldüğü gibi insan GN'lerinin bugün için bilinen ve kanıtlanmış başlatıcı mekanizmaları glomerülde immün çöküntü varlığına dayanmaktadır. Böylece klasik veya alternatif yoldan kompleman aktivasyonu ile **hücresele** (en önemlileri polimorfonükleer (PMN) ve mononükleer hücreler, trombositler ve lenfositler) ve **solubl** (kompleman, koagülasyon faktörleri, fibrinojen, eikosanoidler (prostoglandinler, tromboksanlar, lökotrienler), sitokinler (interlökinler, Tümör Nekrotize Edici Faktör-TNF, Trombosit Aktive Edici Faktör-PAF, interferon), büyüme faktörleri (Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü-PDGF, Transforme Edici Büyüme Faktörü-TGF), kininler, histamin, anjiotensin II, nitrik oksit (NO<sub>2</sub>) ve reaktif oksijen radikalleri) **mediatörlerin** ortak ve kompleks etkileri ve glomerüler hücrelerde etkileşimleri sonucunda iltihabi reaksiyonun yayılması, yerleşmesi ve süreklilik kazanması şeklinde olaylar gelişim göstermektedir (4).

Klinik prezantasyon tanıya göre değişmekle birlikte, ister primer GN, ister sekonder GN'ler olsun, klinikte karşımıza bazı sendrom (Tablo-1) ve semptomlarla (Tablo-2) çıkabilmektedirler (3). MPGN'li bir hasta genellikle nefrotik sendrom olarak klinikte karşımıza geldiği halde, bazen nefritik sendrom veya semptomsuz idrar bulgularıyla da gelebilir. Keza nefrotik sendrom bulgularıyla takip edilen bir hastanın böbreğindeki biyopsi bulgusu, bir minimal lezyon, bir MGN veya renal amiloidoz olabilir. Başka bir deyişle aynı klinik ve laboratuvar bulguları veren farklı biyopsi bulguları olabileceği gibi, çeşitli morfolojik biyopsi bulguları da , aynı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir..

**Tablo-1:** Glomerül hastalıklarında görülen ana sendromlar

- 
- 1- Akut nefritik sendrom veya akut glomerülo nefrit
  - 2- Nefrotik sendrom
  - 3- Klinikte semptom vermeyen anormal idrar bulguları
  - 4- Akut ve kronik böbrek yetersizliği
  - 5- Kronik glomerülo nefrit veya kronik nefritik sendrom
- 

**Tablo-2:** Glomerüler hastalıklarda görülen ana semptomlar

---

Proteinüri  
Hematüri  
Glomerüler filtrasyonun düşmesi (bazen oligüri)  
Sodyum ekskresyonunda düşüş (ödem)  
Hipertansiyon (tuz ve su retansiyonu, bazen de renin artışına bağlı)

---

**Akut nefritik sendrom**, ani başlayan oligüri (günlük idrar < 400 ml), ödem, hipertansiyon, proteinüri (0,5–3 gr/gün), makroskopik hematüri ve venöz basıncın artması gibi klinik ve laboratuvar bulgularından birkaçının bulunduğu hastalık tablosu olarak tanımlanabilir. Genellikle akut GN ile eş anlamlıdır. En çok Post Streptokokkal GN ve daha az olarak diğer bakteriyel, viral ve parazitik infeksiyonları takiben görülürse de, idiyopatik MsPGN, MPGN, IgA nefropatisi ve diğer nefrit formlarında klinikteki kronik gidişe ilave olabilir (3).

## Nefrotik Sendrom (NS)

Çok sayıda böbrek ve böbrek dışı bulgular içeren bir klinik komplekstir. En önemli bulguları; proteinüri > 3,5gr/gün/1.73 m<sup>2</sup> (pratikte > 3-3,5 gr/gün), yaygın ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, lipidüri, hiperkoagülabilitedir (5). Çeşitli hastalıklar NS'a yol açabilmektedir. Ancak GN'ler, %80 gibi bir oranla NS'un en önde gelen nedenidirler (Tablo-3), (3).

**Tablo-3:** Nefrotik sendroma yol açabilen nedenler

---

<b>Glomerüler hastalıklar (%80)</b> MDH MGN MPGN FSGS	<b>İnfeksiyonlar</b> Sifiliz Malarya Lepra
<b>Metabolik hastalıklar</b> Diyabetes mellitus Amiloidozis Multipl myeloma	<b>Kongenital nefrotik sendrom</b> Kongenital sifiliz Maternal Tbc
<b>Sistemik hastalıklar</b> Kollagen hastalıklar (SLE-PAN) Malign hastalıklar (Hodgkin, Bronş Ca Lenfositik lösemi)	<b>Nefrotoksinler ve allerjenler</b> Civalı maddeler Altın Bizmut Trimenthadion Penisilamin Polenler Serum ve aşılar
<b>Sirkulatuvar hastalıklar</b> Vena renalis trombozu Konjestif kalp yetersizliği Konstrüktif perikardit Orak hücreli anemi, preeklampsi	

---

## Glomerülonefritlerde Tedavi

Günümüzde kesin tedavilerinin olmaması, çeşitli ilaç tedavilerine yanıt vermelerine rağmen özellikle yetişkinlerde kronikleşme eğilimleri, zamanla progresif renal fonksiyon kaybı ve nihayetinde de son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ne gidiş, GN'lerde sık görülen bir sonuçtur. Beraberinde getireceği maddi- manevi zorluklar göz önüne getirildiğinde, bu beklenen sonu en azından mümkün olduğunca ertelemek, hasta mortalite ve morbiditesini azaltmak, başta hasta olmak üzere, tüm toplumun ve sonuçta ülke sağlığının korunması ve kaliteli yaşam hedefi için araştırmacılar sürekli yeni arayışlar içerisindeyler.

Kronik GN'lerde ilerleme hızının yavaşlatılmasının; yüksek protein alımından kaçınmak, kan basıncının normale düşürülmesi, lipid ve kolesterolden korunmak, sigara içmemek, obeziteden kaçınmak, tuz ve sıvı alımının iyi takibi, infeksiyonların çabuk tedavisi, nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak, yaşam boyu böbrek koruyucu etkisi olan ilaçlar (Angiotensin converting enzyme-ACE inhibitörleri ve Angiotensin receptor bloklers-ARB) kullanmakla sağlanabileceği çeşitli yayınlarda bildirilmektedir. Yine antiagregan (Dipiridamol) ve pentoksifilin gibi preparatların GN'lerin ilerlemesinde yavaşlatıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Malnütrisyon, hem glomerüler filtrasyonun çabuk düşmesine, hem de ateroskleroz ve enfeksiyon riskinin yükselmesine yol açarak, hastalık progresyonuna katkıda bulunmaktadır (3).

**GN'lerde tedavi yaklaşımları:** Üç başlık altında toplanabilir.

**A- Genel Önlemler: (4)**

- 1-) Ödem kontrolü (diyet , tuz ve su kısıtlaması, dengeli protein alımı, diüretik)
- 2-) Proteinüriyi nonspesifik olarak azaltan ilaçların kullanımı (NSAİİ, ACE inh., ARB)
- 3-) Tromboembolik komplikasyonların tedavisi (antiagregan, antikoagölan)
- 4-) Hiperlipideminin tedavisi
- 5-) Enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisi

**B-Özgül Tedavi Yaklaşımları - İmmünosupresif Tedavi**

- |                       |                           |                |
|-----------------------|---------------------------|----------------|
| I- Steroid            | V- Cyclosporine A         | IX- Eculizumab |
| II- Azathyoprine      | VI- Mycophenolate mofetil |                |
| III- Cyclophosphamide | VII- Tacrolimus           |                |
| IV- Chlorambucil      | VIII- Rituximab           |                |

**C- Diğer**

- i- Plazmaferez
- ii- İmmunoadsorbsiyon

Çalışmalar ciddi proteinürinin, böbrek hastalığının hızlı progresyonu (6,7) ile ilişkili olduğunu ve bu korelasyonun nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda daha güçlü olduğunu göstermektedir (7). Proteinürinin bizzat kendisinin tubülotoksik olduğu ve renal bozukluğa direkt katkısının olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Non-selektif proteinürisi olan hastalarda progresif renal hastalığın olması kuvvetle muhtemeldir (6). Tüm bu kanıtlar doğrultusunda hastalık progresyonunun önlenmesi/yavaşlatılması amacıyla proteinüri düzeylerinin azaltılması GN tedavisinde ana hedeflerden biri haline gelmiştir.

### **Proteinüri - Hiperlipidemi İlişkisi**

Proteinüri hastalarda lipid metabolizmasında anomali olduğunu ilk kez Backall ifade etmiş, Virchow ise böbrek hastalığı ve lipid depolanması arasında birlikteliğin olduğunu belirtip “Fatty Metamorphosis” tabirini kullanmıştır. Munk 1916 yılında nefrotik sendromlu kişilerin böbreklerinde lipid birikimlerini tanımlayarak “Lipoid Nephrosis” tabirini kullanmıştır. 1936 yılında Kimmelstiel ve Wilson, 1951 yılında ise Wilens diyabetik nefropatide hiperlipideminin, hastalığın progresyonundaki rolünü ifade etmişlerdir. 1982 yılında Moorhead ve ark. lipoproteinlerin böbrek hastalığı progresyonunda rol oynayabilecekleri fikrini ortaya atmışlardır (8). Renal hastalık progresyonunda lipid anormalliklerinin önemli bir rolünün olduğuna dair deliller gün geçtikçe artmaktadır (9,10). Syrjanen ve ark.’ları (9), hipertrigliserideminin, IgA nefropatisinin progresyonunda bir risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada (11) da dislipidemi ile renal bozululuk derecesi ve üriner protein atılım oranı arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

Nefrotik sendromlu, KBY’li, diyabetik nefropatili ve böbrek transplantasyonlu hastalarda dislipidemik tablolar sıkça görülmektedir (8,12). Hiperlipideminin sıklıkla erken dönem kronik böbrek hastalığı (KBH)’nda mevcut olduğu ve sıklıkla da tedavisiz bırakıldığı bildirilmektedir (11).



Nefrotik sendromda sıklıkla Tip IIa türünde hiperlipidemi görülür. Total kolesterol (T.kolesterol) ve Triglisericid (TG) artmıştır. Low Density Lipoprotein (LDL), Very Low Density Lipoprotein (VLDL) artarken, High Density Lipoprotein (HDL)2'de azalma, HDL3'te artma vardır. Apoprotein (Apo) B, CII, CIII ve E düzeyleri artmış, Apo AI/Apo B oranı azalmıştır. Lipoprotein a (Lp(a)) da artmıştır. Hiperlipideminin, hem sentezin artması, hem de katabolizmanın azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hiperkolesterolemi büyük çoğunlukla kolesterol ve LpB ihtiva eden lipoproteinlerin karaciğerde aşırı üretimine, artmış LDL ve TG düzeyleri ise daha ziyade azalmış katabolizmaya bağlanmıştır (8,12-14).

Plazma onkotik basıncı ve plazma kolesterol konsantrasyonu arasında anlamlı zıt bir korelasyon bulunmuş ve düşük plazma onkotik basıncının hepatik lipoprotein sentezini artırdığı iddia edilmiştir. Regresyon analizlerinde ise serum kolesterol seviyesinin albuminin renal klirensine bağlı olduğu, serum TG seviyesinin ise albumin sentezine bağlı olduğu bildirilmiştir (13).

Nefrotik sendromda lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi %30-60 oranında azalmıştır. Bu durum serbest yağ asitlerinin artması ve heparan sülfatın idrarla kaybına bağlanmıştır. LPL aktivitesindeki azalma TG katabolizmasındaki azalmada rol oynar. Diğer yandan Lecitin kolesterol açil transferaz (LCAT) enziminin de azalması HDL maturasyonunu engelleyerek dislipidemide rol oynamaktadır. Mevalonatin böbrekte metabolize edilmesinin de etkilenmesi ayrı bir faktördür (13,15).

Bir otopsi çalışmasında ateroskleroz ve glomerüloskleroz arasında anlamlı birlikteliğe dikkat çekilerek etyolojik faktörler arasında da önemli ilişkinin olduğu iddia edilmiştir (17). Yine bir çalışmada Tip III hiperlipidemili hastalarda glomerüler köpük hücreleri ve yoğun lipid depolanmaları ile karakterize

glomerüler lezyonlar bildirilmiştir (18). Preliminer hayvan ve insan çalışmalarında kolesterolden zengin beslenmenin aterogenezi artırdığı, glomerüler hasar ve sklerozu da hızlandırdığı bildirilmiştir (12,13,15,20). Glomerülosklerozda gözlenen biyokimyasal ve histolojik görünümünün aterosklerozun sistemik vasküler lezyonlarında gözlenenlerle benzer olduğu tespit edilmiştir (17). Hiperlipidemi bir taraftan intrarenal aterosklerozu ilerleterek, diğer taraftan lipidlerin böbrek hücrelerine direkt toksik etkileri aracılığı ile böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde rol oynamaktadır (21,22). Kolesterolden zengin diyetle beslenen sıçanlarda mesangial matriks artışı, hipersellülarite ve orta derecede glomerüloskleroz geliştiği, uninefrektomize ratlarda kolesterolden zengin beslenenlerde, normal beslenenlere göre glomerülosklerozun daha şiddetli olduğu ve glomerülosklerozun şiddeti ile kolesterol düzeyleri korelasyon bulunduğu belirtilmektedir (20,23,24).

İnsan çalışmalarından birkaçında renal hastalığın progresyonu ile dislipidemi arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur. MDRD çalışmasında düşük HDL düzeyi, GFR'deki azalma için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş (25). Başka bir çalışmada proteinürili, nondiyabetik, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi olan hastalarda renal fonksiyonların kaybolma hızı hiperlipidemisi olmayanlara göre iki kat daha fazla bulunmuştur (26). FSGS vakalarında lipid düzeylerinin yüksekliği kötü prognostik belirteç olarak tanımlanırken, hipertansiyon ve dislipidemi birlikteliğinde böbrek fonksiyonlarının daha hızlı azaldığı bildirilmektedir (27).

Lipoproteinlerin proteinürik hastalarda glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozisi artırmada muhtemel rollerinin olduğu düşünülmektedir. Bunlar: 1- VLDL ve LDL polianyonik glikozaminoglikanlara bağlanarak hasarlı glomerülde anyonik yük selektivitesindeki değişikliği sürdürüp proteinüriyi artırabilirler. 2- Hasara uğramış glomerüllerde lipoproteinler mezangiuma girip mezangial hücre fonksiyonlarında değişikliğe neden olabilirler. 3- Hiperlipidemik ortam

proinflamatuar lipidlerin yapımını artırarak sonuçta makrofaj aktivasyonu ile hasarı hızlandırabilir. 4- Filtre olan LDL tubüllerden alınıp metabolize edilerek hücre injürisi ve interstisyel hastalığa sebep olabilir (20,24,28).

Glomerüloskleroz ve hiperlipidemi ilişkisini araştıran çalışmaların ortak yanı infiltrasyon yapmış makrofajların aktif rol oynamasıdır (23). Hiperlipidemi durumunda glomerüllere makrofaj girişi artmakta ve mezangiumdaki makrofajlar lipid mediatörleri, serbest oksijen radikalleri, mitojenler, prokoagülan faktörler, kompleman komponentleri ve proteazları devreye sokarak inflamasyon ve fibrotik değişikliklere yol açabilmektedirler (28).

Hiperkolesterolemi durumunda aktive olmuş makrofajlardan TGF- $\beta$  yapımı artmakta ve bu faktör kollagen, fibronektin gibi matriks proteinlerinin sentezini artırmaktadır (29). Nefrotoksik serum nefritli sıçanlarda glomerüllerde makrofaja spesifik lipid orjinli kemotaktik bir faktör salınımı tanımlanmıştır (MCF). MCF çeşitli glomerülo nefritlerde idrardan elde edilmiştir (30)

Mezangial hücrelerin LDL'ye maruz kalması bir taraftan proliferatif cevabı oluştururken, diğer yandan PDGF artışına yol açmaktadır. Prolifere olmuş mezangial hücreler, makrofajlar ve böbrek tubül hücreleri reaktif oksijen türleri oluşturarak LDL'yi okside ederler. Okside LDL ise doza bağımlı olarak mezangial hücre proliferasyonu, TNF- $\alpha$  ve eicosanoid üretimi yolu ile renal inflamasyon ve injuriye yol açabilir.

Mezangial hücreler ve makrofajlar PAF yapımını artırarak trombosit agregasyonu, kemotaksis, serbest oksijen radikallerinin oluşumu yolu ile glomerüloskleroza katkıda bulunmaktadır. PAF reseptör antagonistleri kullanılarak tavşanlarda nefrotoksik serum nefriti klinik ve histopatolojik olarak geriletilmiştir (23,31).

Hiperlipidemili şahıslarda, eicosanoidlerin üretiminin de arttığı gösterilmiştir. Kolesterolden zengin beslenen sıçanlarda tromboksan (Tx) A2, Tx B2 ve prostoglandin (PG) E2'nin arttığı bildirilmiştir (32). TxB2'nin lupus nefritli insanlarda artmış olduğu ve bunların inhibitörleri ile proteinüride azalma, GFR'de artış bildirilmiştir. TxA2'nin vazokonstrüksiyona ilaveten mezangial hücrelerde kollagen sentezini de artırdığı gösterilmiştir. Lökotrien D4 ve C4'ün de glomerüler epitelyal hücrelere mitojen etkisi rapor edilmiştir (23,28,32).

Tüm bu bulgular doğrultusunda antilipidemik tedavinin böbrek hastalıklarında progresyonu önleyebileceği düşüncesi gündeme gelmiş ve lipid düşürücü tedavi tasarımı yoğun ilgiye neden olmuştur (21,33).

Eksperimental çalışmalarda farklı hastalık modellerinde farmakolojik tedavi ile artmış lipidlerin düşürülmesi, progresif renal hasarın şiddetinde azalma oluşturmuştur (34). Fried ve ark. (35) mevcut tüm klinik verileri incelemiş ve lipid düzeyini düşürmenin, azalan glomerüler filtrasyon üzerine yararlı etkilerinin olduğunu rapor etmişlerdir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile lipidlerin düşüşü yanında, proteinüride azalma ve glomerüler makrofaj infiltrasyonunda azalma (%77) saptanmıştır. Probukol ve E vitamini ile uygulanan antioksidan tedavi de proteinüri ve glomerüloskleroza azaltmıştır. Yine hayvan çalışmalarında ACE inh. veya ARB ile kontrollere göre proteinüride azalma, serum lipidlerinde ve glomerüloskleroza anlamlı azalma bulunmuştur (15,20,34).

Bu konudaki insan çalışmalarında iyi kontrollü prospektif çalışma raporları az ve bilgiler çelişkilidir. Nefrotik sendrom hiperlipidemisinde kolesterolden orta düzeyde bir kısıntının pek etkin olmadığı, ancak vejeteryan soya diyeti ile serum kolesterol, LDL, Apo B düzeylerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir. Balık yağı ilavesi ile TG düzeylerinde iyileşme olduğu, kolesterole ilave etkisinin olmadığı bildirilmiştir (15,36).

Farmakolojik terapilerde sonuçlar değişkendir. Ancak en başarılı ilaçlar HMG-CoA redüktaz inhibitörleridir. Diğer gruplara göre hem daha güçlü hem de daha tutarlı hipolipidemik etki oluşturmuş ve daha iyi tolere edilmişlerdir. Statinlerin SDBY gelişiminden korumada etkili oldukları bilinmesine rağmen, yararları henüz tam olarak anlaşılmamıştır (37).

### 3-Hydroxy-3methylglutaryl Coenzyme A (HMG- CoA) Redüktaz İnhibitörleri ( STATİNLER )

Statinler, kolesterol biyosentezinde önemli rolü olan hız kısıtlayıcı enzim HMG-CoA redüktazı inhibe ederler (38). LDL kolesterol düzeyini azaltmada kullanılan en etkili ve pratik ilaçlardır.

Statinlerin elde ediliş ve metabolizmalarına göre sınıflandırması Tablo-4 ve Tablo-5'te gösterilmiştir.

**Tablo- 4**

<b>Elde Edilişlerine Göre Statinler</b>		
<b>Doğal</b>	<b>Sentetik</b>	
Mevastatin*	Fluvastatin	BMY 21950
Pravastatin	Atorvastatin	BMY 22089
Lovastatin	Cerivastatin	PD 135022
Simvastatin	Dalvastatin	PD 134965
	Rivastatin	

\* İlk elde edilen statindir, klinikte kullanılmamıştır.

**Tablo- 5**

<b>Metabolizmalarına Göre Statinler</b>	
<b>Hidrofilik</b>	<b>Lipofilik</b>
Pravastatin	Lovastatin
BMY 21950	Simvastatin
BMY 22089	Fluvastatin
PD 135022	Atorvastatin

Kolesterol sentezinin inhibisyonu, karaciğerin kolesterol içeriğini azaltmakta ve serum LDL düzeylerini düşüren LDL reseptörlerinin ekspresyonuna neden olmaktadır (38). IDL ve VLDL remnantları keza LDL reseptörleri aracılığıyla çıkarılmaktadır. Bu etki ile statinler, TG'ten zengin lipoproteinlerin düşürülmesine yardımcı olmaktadır (39-41). Statinler lipoproteinlerin dolaşıma hepatik salınımını da azaltırlar (42,43). Kullanılan statin ve dozuna bağımlı olarak, LDL düzeylerinde %18-55 oranında düşme gözlenir (44,45). LDL düzeyindeki azalmalar doza bağımlı ve lineerdir. Statin dozundaki her iki kat artış ile LDL düzeyleri yaklaşık %6 düşmektedir. HDL genellikle %5-10 yükselir, fakat en fazla artış, düşük HDL ve yüksek TG'li kişilerde ortaya çıkmaktadır (45-52). Statinler ile TG düzeylerindeki azalmalar genellikle %7-30 arasında değişmekte (45-53), T.kolesterol'de de %25 azalma sağladıkları bildirilmektedir.

Statinler, koroner arter hastalığı (KAH) için primer bir risk faktörü olan LDL'nin plazma düzeylerini azalttıklarından dolayı primer ve sekonder korumaya yönelik çok sayıda çalışmada, bu gurup ilaçlarla klinik yararlar saptanmıştır (54-57). Çalışmalarda beraberinde ılımlı KBH olan koroner hastalıklı veya koroner hastalık için risk taşıyan insanlarda pravastatinin, mortaliteyi azalttığı görülmüştür (58). Ortalama 5.4 yıl süren beş klinik çalışmada statinlerin koroner kalp hastalığı ve total mortalitede, miyokard infarktüsünde, revaskülarizasyon işlemlerinde, inme ve periferik arter hastalığında azalma sağladıkları kanıtlanmıştır (46-50). Tüm bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere statin tedavisi aterosklerotik hastalığın her türlü klinik riskini azaltmaktadır. Aynı zamanda uygulaması kolay, hasta toleransı iyidir, ilaç etkileşimi çok azdır ve güvenlidir. Statin tedavisinin gözlemlenen majör veya beklenmeyen yan etkileri de yoktur ve emniyeti kanıtlanmıştır (59). Renal yetmezliği olan ve olmayan olgularda pravastatin iyi tolere edilmiş ve toksisite ile ilgili klinik bulgu saptanmamıştır (60).

Hepatik LDL reseptörlerinde artış ile birlikte, LDL ve VLDL partiküllerinin katabolizmalarını artırarak bunların plazma düzeylerini azaltma mekanizmaları, statinlerin kolesterol biyosentez inhibisyonundaki oldukça geniş yeteneğine atfolunmuştur (55).

Statinlerin antilipemik etkileri ve klinik yararları bir çok çalışmada ortaya konmakla birlikte gittikçe artan sayıda deliller, statin tedavisinin klinik yararlarından bazılarının, kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız mekanizmalarla olabileceğini göstermektedir (61-73) ve bunlar pleiotropik etki ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkileri “Pleiotropik Etkiler” olarak tanımlanmaktadır. Bu etki, ilacın primer ilaç metabolizması ile ilgili olabileceği gibi, tamamen bağımsız da olabilir. Pleiotropik etki, olumlu ya da olumsuz olabilir, ilacın prelinik veya klinik fazında fark edilebilir.

### **Statinlerin Pleiotropik Etkileri**

- İmmün sisteme etki
- Antiinflamatuvar etki
- Endotel üzerine direkt etki
- Düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerine etki
- Trombotik faktörler
- LDL oksidasyonu üzerine etki
- Tümör büyümesi üzerine etki
- Plak stabilizasyonu



HMG-CoA redüktazı inhibe eden ilaçlar (statinlar)'ın, serum kolesterolünü düşürmenin yanında, bu ilaçların antiinflamatuvar etkilere de sahip oldukları çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (74). Son çalışmalar, statinlerin LDL düşürücü etkilerinden bağımsız olarak tedavinin altıncı haftasında C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinde azalma sağladığını göstermiştir. Bu da statinlerin antiinflamatuvar etkilere sahip olduğunu desteklemektedir (75,76). Yine bu ajanların, glomerüler mesangial ve interstisyel inflamatuvar süreci hafiflettikleri bilinmektedir (77). PDGF (78) ve TGF- $\beta$ 'nın (79) proliferatif etkilerinde inhibisyona yol açtıkları da çalışmalarda gösterilmiştir. İnflamasyonun progresif böbrek yetmezliğine aracılık ettiği ihtilafli olmasına rağmen (80), KBH'nın, kronik inflamasyon ile ilişkili olabileceği çalışmalarda belirtilmektedir (81). İn vivo ve in vitro çalışmalarda statinlerin böbrek hasarını azalttığı gösterilmiştir. Böbrek hasarı, vasküler dokuda görülene benzer hücresel olayları içeren inflamatuvar kaskadı başlatmakta ve bu süreçte statinler, renal hasarın progresyonunu değiştiren anahtar olayları inhibe etmektedir (82).

Böbrek hasarı sırasında salınan sitokinler, mesangial ve tubüler hücrelerde Nuclear Factor- Kappa B (NF- $\kappa$ B) ve growth-regulating yolağını aktive ederler. Statinler, sitokinlerin düzeylerini azaltmakta ve Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) ve IL-6 gibi gen aktivasyonu bağımlı NF- $\kappa$ B'yi inhibe etmektedir. Statinler, inflamatuvar ve vasküler hücrelerde NF- $\kappa$ B aktivitesini azaltarak, sitokin ve adezyon molekül ekspresyonunun supresyonuna da aracılık ederler (83). Artmış serum TNF- $\alpha$  ve IL- $\beta$  düzeyleri olan bir sıçan modelinde, cerivastatin bu markerlerin serum seviyelerinde azalma ve survey oranında artma gösterilmiştir (84).

Glomerüloskleroz, ateroskleroz varlığı ile yakından ilişkilidir. Önde gelen araştırmacılar benzer patolojik mekanizmayı göstermişlerdir (85,86). Mesangial hücreler damar düz kas hücrelerine benzerler ve aynı uyarıların çoğuna yanıt verirler (86). Doku kültürlerinde, mesangial hücrelerin LDL için reseptör

eksprese ettikleri ve LDL veya VLDL'nin mesangial hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (87,88). Böbrek hastalıklı hayvan modellerinde, lovastatin verilmesi ile proteinüri ve glomerülosklerozda azalma sağlandığı görülmüştür (141). Glomerüloskleroz ve aterosklerozun progresyonunda monositler önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda monosit infiltrasyonu ve adezyon molekülü olan VCAM-1 ekspresyonunun cerivastatin tedavisiyle azaldığı gösterilmiştir (89). Bir başka çalışmada, glomerülonefritli sıçanlarda simvastatinin, mesangial hücre proliferasyonu ve monosit/makrofaj infiltrasyonunu azalttığı görülmüş (142).

Statinlerin damar endoteli üzerine yararlı etkileri vardır (90) ve bu etkilerin çoğu Ras süperfamilyası (Ras ve Rho)'nın küçük moleküler ağırlıklı G-proteinlerinin inhibisyonu aracılığı ile olur. Bu küçük moleküler ağırlıklı G-proteinleri, hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptozis, migrasyon, kontraksiyon ve gen transkripsiyonunun regülasyonu ile ilişkilidir.

Oksidize-LDL (Ox-LDL), endotelial ve damar düz kas hücreleri için zararlıdır. Vasküler hasar ve inflamasyonda makrofajları aktive eder, çeşitli sitokinlerin salınımını indükler ve endotelial yapışkanlığı artırır. Potent antioksidan ve anti-aterosklerotik ajan olan statinler, normal damar fonksiyonu ve kan akımını korumak için bu yönden çekici bir seçenektir. Statinler sadece oksidanları azaltmakla kalmaz, aynı zamanda antioksidanları da restore eder. Klinik olarak gözlemlenen bazı yararlı etkilerin, vasküler çevrede oksidatif stres düzeyinde azalma ile ilişkili olduğu açıklanabilir (77).

NO bozukluğu olan bir kemirgen modelinde simvastatin lipid düzeyinde düşme olmadan, lökosit yuvarlanması, yapışması ve transmigrasyonunda ve endotelial adezyon molekülde azalma (91), monosit CD11b ekspresyonunda azalma (92) sağlamıştır.

Proximal tubül hücrelerinde aşırı proteinin, doz bağımlı olarak Endotelin-1 (ET-1) sentez ve salınımında artışı indüklediği, proteinürik renal hastalığı olan bir sıçan modelinde gösterilmiştir (93). ET-1 blokasyonunun proteinüriyi azalttığı rapor edilmiştir (94). Statinlerin de ET-1 transkripsiyonel düzeylerinin sentezini azalttığı görülmüştür (95).

Glomerüler bariyerdeki bazı proteinler endotelyal hücrelerce üretildiğinden, statinlerin aynı zamanda glomerüler bariyer üzerine yararlı etkilerinin olabileceği de belirtilmektedir (96).

LDL, artmış mesangial matriks ve inflamatuvar hücreler ile sonuçlanabilen fibronektin ve kemoatraktan oluşumunu uyarmaktadır (97). Bu cevap renal hastalığı kötüleştirmekte ve renal hastalığın kötüleşmesi sonucunda hiperlipideminin daha da arttığı bir kısır döngü oluşmaktadır.

On yıldan fazla bir süredir proteinürinin şiddeti ile başlıca CD4 Type T lenfosit ve monositleri ihtiva eden tubülointerstisiyal infiltratlar arasında ilişki olduğuna dair gittikçe artan deliller bulunmaktadır. Tubülointerstisiyal hasar derecesinin, renal fonksiyon azalmasını göstermede glomerüler hasar şiddetinden daha iyi bir gösterge olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur (98).

Proteinürili böbrek hastalarında, tubülointerstisiyal lezyonların sebebine dair iki mekanizma vardır; glomerüler yumağın deformasyonunu takiben peritübüler kapillerin iskemik obliterasyonuna bir reaksiyon olarak tubülointerstisiyal inflamasyonun gelişmesi (99,100) ve lizozomlarda aşırı protein sonucu vazoaktif amin ve inflamatuvar mediyatörler salgılandığı için interstisiyal inflamasyona neden olan proteinürinin tubülotoksik etkisidir.

Statinlerin, tromboz sürecinde çeşitli anahtar elemanların düzeylerinin değişiminde de rol oynadığı görülmüştür. Doku faktörü, doku faktör yolak

inhibitörü, trombosit agregasyonu, kan ve plazma viskozitesi, fibrinojen, Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1 (PAI-1), ve Lp(a) gibi protrombotik faktörler üzerine farklı statinlerin değişik etkileri vardır (101).

Lökositlerde (CD11b gibi ) ve endotelial hücrelerde (P-selektin, ICAM-1, hücre içi adezyon molekülü gibi) adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu, hasara vasküler erken yanıtta gereklidir ve kritik rol oynamaktadır. Artan sellüler adezyona ilaveten sitokinler, kemotaksisi artırmakta ve vasküler proliferasyonu stimüle etmektedir. Statinler, inflamasyon yolağındaki bu olayların çoğunu, sinyal iletim kaskadının reseptör bağımlı aktivasyonunu inhibe ederek etkiler. Koroner inflamasyonlu bir sıçan modelinde pravastatinin, MCP-1 ekspresyonu, monosit infiltrasyonu ve proliferasyonu azalttığı gösterilmiştir (83).

Çeşitli sayıdaki çalışmalar, statinlerin üriner protein atılımını azalttığını açıklamışlardır (102,103). Hayvan modelleri ve insanlardaki çeşitli küçük çalışmaların verileri, statinlerin glomerüler hastalıkta böbrek fonksiyon kaybı hızını ve proteinüriyi azalttığını göstermiştir (35,102,104). Ancak bunları desteklemeyen araştırmalar da vardır. Bir çalışmada ortalama böbrek fonksiyon kayıp hızı üzerine, proteinüri ve pravastatin etkisi arasında etkileşime ait delil bulunamamış (60) iken, Angiotensin II'nin overekspresyonundan dolayı böbrek hasarlı bir modelde (82) ise cerivastatinin sistolik kan basıncı, albuminüri ve kortikal nekrozu azalttığı gösterilmiştir.

## AMAÇ

Böbrek yetmezliği ile ilişkili morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması, renal fonksiyonların progresif kaybının önlenememesi önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Yukarıda bahsedildiği gibi literatürlerde yer alan klinik çalışmalar, statinlerin gerek lipid düşürücü etkisi ile, gerekse pleiotropik etkileri ile böbrek fonksiyon kaybını ve proteinüriyi azaltmada oldukça yararlı ajanlar olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte GN'lerde immünosupresif tedaviye statin eklenmesinin, hastalığın remisyonu üzerine ek bir katkısının olup olmadığına dair literatürde bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada HMG CoA-redüktaz inhibitörü statinlerin, primer glomerülonefrit hastalarında immünosupresif tedaviye eklenmesinin, sadece immünosupresif tedavi alanlara göre remisyon üzerine ek bir katkı sağlayıp sağlamadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde Primer Glomerülonefrit tanısıyla izlenen hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların ilk başvuru tarihinden itibaren iki yıllık verileri; tedaviye ilk başlangıç (0. ay) ve tedavinin 1., 3., 6., 12. ve 24.ay zaman dilimlerinde incelendi. Takipleri sırasında sistemik ikinci bir hastalık tanısı alanlar, düzenli poliklinik kontrollerine gelmeyenler, ilaçlarını düzenli kullanmayanlar, takiplerini başka merkezde devam ettirenler çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, Grup A (statin grubu): Konvansiyonel immünosupresif tedavi + HMG CoA redüktaz inhibitörü (statin) alanlar, Grup B (non-statin grubu) : Sadece konvansiyonel immünosupresif tedavi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. A grubunda 24, B grubunda 40 olmak üzere toplam 64 hasta çalışmaya dahil edildi.

Her iki gruptaki tüm hastalara ilk başlangıçta 1 mg/kg/gün dozunda steroid başlanıp 2. aydan sonra kademeli olarak azaltılarak 6. ayda 10 mg/gün dozuna inilmekte idi. Kombinasyon olarak 2 mg/kg/gün dozunda siklofosamid veya azatiopurin uygulanmıştı.

İki grupta da TA:130/80 mmHg altında tutulacak şekilde gerekli olan vakalarda (A grubunda 18 (%75) hasta, B grubunda 30 (%75) hasta) diüretikle kombine edilerek ACE inh. veya ARB verilmişti. ACE inh. veya ARB kullanım sıklığı açısından gruplar arasında fark yoktu.

A grubundaki hastalar bunlara ilave olarak, tanı anından itibaren 24 ay boyunca 10-40 mg/gün dozajlarda statin almışlardı.

Hastaların demografik özellikleri, patolojik tanı, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ödem, hematüri, serum üre, kreatinin, Total protein (T.protein), albumin, T.kolesterol, TG, 24 saatlik idrarda protein atılımı (gr/24h), 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (MDRD-GFR), tedaviye yanıt (tam remisyon-kısmi remisyon – tedavi yanıt), tedaviye cevabın başlama süresi ve tedaviye optimal yanıt zamanı verileri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı.

Kreatinin klirensindeki değişikliklerden bağımsız olarak 24 saatlik proteinüri değerinin 0,2 gr'ın altına düşmesi veya kaybolması tam remisyon, mevcut kreatinin klirensinde anlamlı azalma olmaksızın tedavi başlangıcındaki proteinüri değerinin % 50'den fazla azalması kısmi remisyon olarak kabul edildi. Proteinüri değerinde değişiklik olmaması veya artma ya da proteinüride azalma olmasına rağmen renal fonksiyonlarda progresif bozulma tedaviye yanıt olarak değerlendirildi.

Tedavi başlangıcından sonra proteinürinin en düşük düzeyde saptandığı zaman, optimal yanıt zamanı olarak kabul edildi.

Grup içi karşılaştırmalar, tedavi başlangıcına (0. ay) göre yapıldı.

Gruplar arası karşılaştırmalar, kendi zaman dilimleri arasında yapıldı.

## **İstatistiksel Analiz**

Çalışmada istatistiksel analizler, SPSS 13.0 istatistiksel analiz programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler frekansları ve oranları ile verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu araştırmak için tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız çift örneklem T- testi, göstermeyenlerde ise Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon sıra toplam testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin (cinsiyet, ödem gibi) grup arası karşılaştırmalarında Pearson khi-kare testi, Fisher'in kesin khi-kare testi ve Mc Nemar testi kullanılmıştır. Ölçüm değerlerinin 1., 3., 6., 12. ve 24. ayın başlangıç değerine göre guruplar arası karşılaştırmalarında % değişimden yararlanılmıştır ve grup arası karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Genel olarak çalışmada  $p \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı statin alan grup (Grup A); 14 erkek/10 kadın (n=24); statin almayan grup (Grup B); 25 erkek/15 kadın (n=40) olmak üzere toplam 64 hastadan oluşuyordu.

Tedavi başlangıcında gruplar arasında cinsiyet, yaş, patolojik tanı, serum üre, kreatinin, T.protein, albumin, T.kolesterol, TG, proteinüri, hematüri, MDRD GFR, DKB, ödem yönünden fark yoktu. Başlangıçta SKB ortalaması A grubunda  $143,7 \pm 25,2$  mmHg, B grubunda  $129,3 \pm 17,0$  mmHg olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,037$ ).

Tedavi başlangıcında, A grubunda 20 (%83,3) hastada nefrotik ( $>3$  gr/24h) düzeyde, 4 (%16,6) hastada nefritik ( $<3$  gr/24h) düzeyde proteinüri mevcuttu. B grubunda ise 27 (%67,5) hastada nefrotik, 13 (%32,5) hastada nefritik düzeyde proteinüri mevcuttu, gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel anlamda fark yoktu ( $p=0,13$ ). Tedavi başlangıcında A grubunda 16 (%66,6), B grubunda 31 (%77,5) olguda mikroskopik hematüri gözlenirken, 1., 3., 6., 12., 24. aylarda sırasıyla 13/24, 14/22, 16/26, 10/18, 5/15 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hiçbir hastada tedavi başlangıcında veya takiplerde makroskopik hematüri saptanmadı.

Grupların demografik özellikleri ve bazal laboratuvar verileri Tablo-6'da, tedavi süresince verilerinde meydana gelen değişiklikler ise Tablo-7'de gösterilmiştir.

	<b>Grup A (n=24) (Statin grubu)</b>	<b>Grup B (n=40) (non-Statin grubu)</b>	<b>p değeri</b>
Cinsiyet (K/E)	10 / 14	15 / 25	0,472
Yaş (yıl)	38,7 ± 15,1	32,0 ± 11,5	0,088
Tanı grubu (n)			
MGN	9	16	
IgA	4	5	
MPGN	3	7	0,941
MDH	3	3	
FSGS	3	6	
DPGN	2	3	
Serum Üre (mg/dl)	41,2 ± 14,9	46,0 ± 30,0	0,718
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,7	0,578
Serum Total Protein	4,8 ± 1,3	5,3 ± 1,4	0,130
Serum Albumin	2,4 ± 1,0	2,7 ± 0,9	0,191
Serum Total Kolesterol (mg/dl)	347,4 ± 116,4	299,0 ± 103,9	0,072
Serum Triglisericid (mg/dl)	243,7 ± 76,6	241,7 ± 176,6	0,097
Proteinüri, (gr/24h)	7,6 ± 3,9	7,7 ± 6,9	0,393
Nefrotik düzeyde proteinüri (n) (>3,0 gr/24h)	20	27	
Nefritik düzeyde proteinüri (n) (<3,0 gr/24h)	4	13	0,136
Hematüri (n)			
Yok	8	9	0,346
Mikroskopik	16	31	
MDRD GFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	70,6 ± 24,2	77,3 ± 27,3	0,407
SKB (mmHg)	143,7 ± 25,2	129,3 ± 17,0 *	0,037
DKB (mmHg)	90,4 ± 16,0	84,7 ± 10,3	0,222
Ödem (n)			
Yok	4	15	
Lokalize	17	21	0,141
Anazarka	3	4	

**Tablo-6 : Hastaların demografik özellikleri ve bazal laboratuvar verileri**

MGN: Membranöz glomerülo nefrit, IgA: IgA nefropatisi, MPGN: Membranoproliferatif glomerülo nefrit, MDH: Minimal değişiklik hastalığı, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, DPGN: Diffüz proliferatif glomerülo nefrit, MDRD: Modification of diet in renal disease GFR: Glomerular filtration rate, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

\* p < 0,05

**Tablo-7:** Tedavi süresince grupların verilerindeki değişiklikler

<b>Grup A</b>	<b>Bazal 0. ay</b>	<b>Tedavi 1. ay</b>	<b>Tedavi 3. ay</b>	<b>Tedavi 6. ay</b>	<b>Tedavi 12. ay</b>	<b>Tedavi 24. ay</b>
Proteinüri (gr/24h)	7,6 ± 3,9	4,6 ± 4,0 <sup>a*</sup>	3,8 ± 4,1 <sup>a*</sup>	3,0 ± 3,4 <sup>a*</sup>	2,6 ± 4,0 <sup>a*</sup>	0,7 ± 1,3 <sup>a*</sup>
Serum T.Protein (gr/dl)	4,8 ± 1,3	5,4 ± 1,3 <sup>a*</sup>	5,6 ± 1,4 <sup>a*</sup>	5,8 ± 1,3 <sup>a*</sup>	6,0 ± 1,2 <sup>a*</sup>	6,7 ± 0,9 <sup>a*</sup>
Serum Albumin (gr/dl)	2,4 ± 1,0	2,9 ± 0,9 <sup>a*</sup>	3,2 ± 1,1 <sup>a*</sup>	3,5 ± 1,0 <sup>a*</sup>	3,7 ± 0,9 <sup>a*</sup>	4,1 ± 0,7 <sup>a*</sup>
Serum T.Kolesterol (mg/dl)	347 ± 116	334 ± 98	276 ± 78 <sup>a*</sup>	255 ± 75 <sup>a*</sup>	219 ± 56 <sup>a*</sup>	188 ± 31 <sup>a*</sup>
Serum Triglisericid (mg/dl)	243 ± 76	240 ± 134	211 ± 114	214 ± 12	166 ± 89 <sup>a*</sup>	140 ± 67 <sup>a*</sup>
Serum Üre (mg/dl)	41 ± 14	54 ± 33 <sup>a*</sup>	44 ± 19	44 ± 21	43 ± 25	39 ± 19
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,6	1,0 ± 0,3
SKB (mmHg)	143 ± 25 <sup>*b</sup>	140 ± 20	133 ± 14	135 ± 21	130 ± 16	127 ± 20
DKB (mmHg)	90 ± 16	90 ± 9	85 ± 8	84 ± 14	85 ± 11 <sup>**b</sup>	80 ± 10 <sup>a*</sup>
MDRD GFR	70,6 ± 24,2	—	—	—	71,8 ± 23,8	73,7 ± 18,2
<b>Grup B</b>						
Proteinüri (gr/24h)	7,7 ± 6,9	3,8 ± 5,1 <sup>a*</sup>	2,8 ± 3,8 <sup>a*</sup>	1,8 ± 2,1 <sup>a*</sup>	1,2 ± 1,9 <sup>a*</sup>	1,6 ± 3,5 <sup>a*</sup>
Serum T.Protein (gr/dl)	5,3 ± 1,4	5,8 ± 1,3	6,1 ± 0,9 <sup>a*</sup>	6,4 ± 0,9 <sup>a*</sup>	6,6 ± 0,7 <sup>a*</sup>	6,8 ± 0,8 <sup>a*</sup>
Serum Albumin (gr/dl)	2,7 ± 0,9	3,1 ± 0,9 <sup>a*</sup>	3,5 ± 0,6 <sup>a*</sup>	3,8 ± 0,6 <sup>a*</sup>	4,1 ± 0,5 <sup>a*</sup>	4,1 ± 0,6 <sup>a*</sup>
Serum T.Kolesterol (mg/dl)	299 ± 103	303 ± 110	272 ± 77	259 ± 70	235 ± 84 <sup>a*</sup>	214 ± 71 <sup>a*</sup>
Serum Triglisericid (mg/dl)	241 ± 176	237 ± 156	202 ± 121	194 ± 89	175 ± 87 <sup>a*</sup>	162 ± 91
Serum Üre (mg/dl)	46 ± 30	51 ± 28	43 ± 26	44 ± 33	40 ± 26	40 ± 30
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,2 ± 0,7	1,0 ± 0,6	1,0 ± 0,5 <sup>a*</sup>	1,1 ± 0,7	1,1 ± 0,8	1,2 ± 1,5
SKB (mmHg)	129 ± 17 <sup>*b</sup>	135 ± 22	136 ± 22	132 ± 18	127 ± 18	126 ± 15
DKB (mmHg)	84 ± 10	86 ± 12	88 ± 13	82 ± 12	77 ± 12 <sup>a*, **b</sup>	80 ± 12
MDRD GFR	77,3 ± 27,3	—	—	—	78,6 ± 24,6	78,2 ± 27,2

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, MDRD GFR: Modification of diet in renal disease glomerular filtration rate

(ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)

**a:** grup içi 0. ay ile karşılaştırıldığında,

**b:** gruplar arası karşılaştırıldığında \*p<0,05 \*\* p<0,01

Olgular başlangıç değerlerine göre grup içi karşılaştırıldığında, her iki grupta da proteinüri 1. aydan itibaren tedaviyle anlamlı azalma göstermekteydi. Ancak gruplar arası karşılaştırıldığında, proteinüride azalma yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,12$ ), (Tablo-8).

**Tablo-8:** Proteinüri (gr/24h) düzeyindeki değişimler

	Grup A	p değeri*	Grup B	p değeri**	p değeri***
<b>Tedavi başlangıcı</b>	7,6 ± 3,9		7,7 ± 6,9		( $p=0,393$ )
<b>1. ay</b>	4,6 ± 4,0	( $p=0,001$ )	3,8 ± 5,1	( $p=0,000$ )	( $p=0,145$ )
<b>3. ay</b>	3,8 ± 4,1	( $p=0,001$ )	2,8 ± 3,8	( $p=0,000$ )	( $p=0,275$ )
<b>6. ay</b>	3,0 ± 3,4	( $p=0,000$ )	1,8 ± 2,1	( $p=0,000$ )	( $p=0,223$ )
<b>12. ay</b>	2,6 ± 4,0	( $p=0,000$ )	1,2 ± 1,9	( $p=0,000$ )	( $p=0,273$ )
<b>24. ay</b>	0,7 ± 1,3	( $p=0,000$ )	1,6 ± 3,5	( $p=0,000$ )	( $p=0,125$ )

(Tablo 8 - 17 için)  $\left\{ \begin{array}{l} * : A \text{ grubu grup içi karşılaştırma (0. ay'a göre).} \\ ** : B \text{ grubu grup içi karşılaştırma (0. ay'a göre).} \\ *** : \text{Gruplar arası karşılaştırma (kendi zaman dilimleri arasında).} \end{array} \right.$

Serum T.proteini Grup A'da 1. ay, Grup B'de 3. aydan itibaren anlamlı düzeyde artış göstermekteydi. Gruplar arası karşılaştırmada T.proteinde artış yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,552$ ), (Tablo-9).

**Tablo-9:** Serum T.protein (gr/dl) değerindeki değişiklikler

	Grup A	p değeri*	Grup B	p değeri**	p değeri***
<b>Tedavi başlangıcı</b>	4,8 ± 1,3		5,3 ± 1,4		( $p=0,130$ )
<b>1. ay</b>	5,4 ± 1,3	( $p=0,004$ )	5,8 ± 1,3	( $p=0,087$ )	( $p=0,274$ )
<b>3. ay</b>	5,6 ± 1,4	( $p=0,019$ )	6,1 ± 0,9	( $p=0,001$ )	( $p=0,321$ )
<b>6. ay</b>	5,8 ± 1,3	( $p=0,002$ )	6,4 ± 0,9	( $p=0,000$ )	( $p=0,157$ )
<b>12. ay</b>	6,0 ± 1,2	( $p=0,001$ )	6,6 ± 0,7	( $p=0,000$ )	( $p=0,054$ )
<b>24. ay</b>	6,7 ± 0,9	( $p=0,000$ )	6,8 ± 0,8	( $p=0,000$ )	( $p=0,552$ )

Serum albumin artışı her iki grupta da 1. aydan itibaren anlamlı düzeyde artış göstermekteydi ve gruplar arası karşılaştırmada her iki grup arasında istatistiksel anlamda fark yoktu ( $p=0,709$ ).

**Tablo-10:** Serum albumin (gr/dl) değerindeki değişiklikler

	Grup A	p değeri*	Grup B	p değeri**	p değeri***
<b>Tedavi başlangıcı</b>	2,4 ± 1,0		2,7 ± 0,9		( $p=0,191$ )
<b>1. ay</b>	2,9 ± 0,9	( $p=0,001$ )	3,1 ± 0,9	( $p=0,002$ )	( $p=0,471$ )
<b>3. ay</b>	3,2 ± 1,1	( $p=0,000$ )	3,5 ± 0,6	( $p=0,000$ )	( $p=0,488$ )
<b>6. ay</b>	3,5 ± 1,0	( $p=0,000$ )	3,8 ± 0,6	( $p=0,000$ )	( $p=0,300$ )
<b>12. ay</b>	3,7 ± 0,9	( $p=0,000$ )	4,1 ± 0,5	( $p=0,000$ )	( $p=0,253$ )
<b>24. ay</b>	4,1 ± 0,7	( $p=0,000$ )	4,1 ± 0,6	( $p=0,000$ )	( $p=0,709$ )

Serum T.kolesterol Grup A'da 3. aydan itibaren anlamlı düzeyde azalma göstermekte idi ve tedavi sonunda  $347\pm116$  mg/dl'den  $188\pm31$  mg/dl'ye ( $p=0,000$ ), Grup B'de ise 12. aydan itibaren anlamlı azalma görülmüştü ve tedavi sonunda  $299\pm103$  mg/dl'den  $214\pm71$ 'e ( $p=0,000$ ) gerilemişti. Ancak gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda fark yoktu ( $p=0,120$ ), (Tablo-11).

Tedavi sonunda T.kolesterol düzeylerinde A grubunda %  $40\pm20$ 'lik bir azalma sağlanırken, B grubunda %  $23\pm23$ 'lük bir azalma görülmüştü ve iki grup arasında yüzde değişim açısından anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,006$ ).

**Tablo-11:** Serum T.kolesterol (mg/dl) değerindeki değişiklikler

	Grup A	p değeri*	Grup B	p değeri**	p değeri***
<b>Tedavi başlangıcı</b>	347 ± 116		299 ± 103		( $p=0,072$ )
<b>1. ay</b>	334 ± 98	( $p=0,520$ )	303 ± 110	( $p=0,326$ )	( $p=0,134$ )
<b>3. ay</b>	276 ± 78	( $p=0,024$ )	272 ± 77	( $p=0,523$ )	( $p=0,608$ )
<b>6. ay</b>	255 ± 75	( $p=0,002$ )	259 ± 70	( $p=0,166$ )	( $p=0,703$ )
<b>12. ay</b>	219 ± 56	( $p=0,000$ )	235 ± 84	( $p=0,000$ )	( $p=0,421$ )
<b>24. ay</b>	188 ± 31	( $p=0,000$ )	214 ± 71	( $p=0,000$ )	( $p=0,120$ )

Serum trigliserid düzeyi Grup A'da 12. aydan itibaren anlamlı azalma göstermekteydi ve tedavi sonunda  $243 \pm 76$  mg/dl'den  $140 \pm 67$  mg/dl'ye ( $p=0,001$ ) gerilemişti. İstatistiksel olarak anlamlıydı. Grup B'de 12. ayda anlamlı azalma mevcuttu ( $p=0,018$ ). Ancak tedavi sonunda  $241 \pm 176$  mg/dl'den  $162 \pm 91$  mg/dl'ye ( $p=0,074$ ) gerilemişti ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar arası karşılaştırmada, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,636$ ), (Tablo-12).

**Tablo-12:** Serum trigliserid (mg/dl) değerindeki değişiklikler

	Grup A	p değeri*	Grup B	p değeri**	p değeri***
<b>Tedavi başlangıcı</b>	$243 \pm 76$		$241 \pm 176$		( $p=0,097$ )
<b>1. ay</b>	$240 \pm 134$	( $p=0,445$ )	$237 \pm 156$	( $p=0,321$ )	( $p=0,643$ )
<b>3. ay</b>	$211 \pm 114$	( $p=0,091$ )	$202 \pm 121$	( $p=0,825$ )	( $p=0,680$ )
<b>6. ay</b>	$214 \pm 12$	( $p=0,107$ )	$194 \pm 89$	( $p=0,536$ )	( $p=0,808$ )
<b>12. ay</b>	$166 \pm 89$	( $p=0,002$ )	$175 \pm 87$	( $p=0,018$ )	( $p=0,698$ )
<b>24. ay</b>	$140 \pm 67$	( $p=0,001$ )	$162 \pm 91$	( $p=0,074$ )	( $p=0,636$ )

Serum üre düzeyi A grubunda tedavinin 1. ayında anlamlı artış ( $p=0,024$ ) göstermesine karşılık, tedavi sonunda 0. aya göre istatistiksel anlamda fark yoktu. Tedavi sonunda serum üre değerlerinde her iki grup arasında anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p=0,959$ ), (Tablo-13).

**Tablo-13:** Serum üre (mg/dl) değerindeki değişiklikler

	Grup A	p değeri*	Grup B	p değeri**	p değeri***
<b>Tedavi başlangıcı</b>	$41 \pm 14$		$46 \pm 30$		( $p=0,718$ )
<b>1. ay</b>	$54 \pm 33$	( $p=0,024$ )	$51 \pm 28$	( $p=0,072$ )	( $p=0,454$ )
<b>3. ay</b>	$44 \pm 19$	( $p=0,386$ )	$43 \pm 26$	( $p=0,886$ )	( $p=0,331$ )
<b>6. ay</b>	$44 \pm 21$	( $p=0,520$ )	$44 \pm 33$	( $p=0,753$ )	( $p=0,255$ )
<b>12. ay</b>	$43 \pm 25$	( $p=0,685$ )	$40 \pm 26$	( $p=0,296$ )	( $p=0,417$ )
<b>24. ay</b>	$39 \pm 19$	( $p=0,614$ )	$40 \pm 30$	( $p=0,291$ )	( $p=0,959$ )

Serum kreatinin düzeyi B grubunda 3. ayda anlamlı düzeyde azalma göstermekle beraber ( $p=0,006$ ), tedavi sonunda her iki grup arasında fark yoktu ( $p=0,808$ ), (Tablo-14).

**Tablo-14:** Serum kreatinin (mg/dl) değerindeki değişiklikler

	<b>Grup A</b>	<b>p değeri*</b>	<b>Grup B</b>	<b>p değeri**</b>	<b>p değeri***</b>
<b>Tedavi başlangıcı</b>	1,1 ± 0,5		1,2 ± 0,7		( $p=0,578$ )
<b>1. ay</b>	1,1 ± 0,4	( $p=0,563$ )	1,0 ± 0,6	( $p=0,065$ )	( $p=0,379$ )
<b>3. ay</b>	1,0 ± 0,4	( $p=0,820$ )	1,0 ± 0,5	( $p=0,006$ )	( $p=0,339$ )
<b>6. ay</b>	1,1 ± 0,5	( $p=0,903$ )	1,0 ± 0,5	( $p=0,241$ )	( $p=0,415$ )
<b>12. ay</b>	1,1 ± 0,6	( $p=0,935$ )	1,1 ± 0,8	( $p=0,480$ )	( $p=0,481$ )
<b>24. ay</b>	1,0 ± 0,3	( $p=0,761$ )	1,2 ± 1,5	( $p=0,498$ )	( $p=0,808$ )

MDRD GFR yönünden her iki grup arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı ( $p=0,192$ ), (Tablo-15).

**Tablo-15:** MDRD GFR (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) değerindeki değişiklikler

	<b>Grup A</b>	<b>p değeri*</b>	<b>Grup B</b>	<b>p değeri**</b>	<b>p değeri***</b>
<b>Tedavi başlangıcı</b>	70,6 ± 24,2		77,3 ± 27,3		( $p=0,407$ )
<b>12. ay</b>	71,8 ± 23,8	( $p=0,107$ )	78,6 ± 24,6	( $p=0,501$ )	( $p=0,191$ )
<b>24. ay</b>	73,7 ± 18,2	( $p=0,480$ )	78,2 ± 27,2	( $p=0,205$ )	( $p=0,192$ )

Tedavi başlangıcında gruplar arasında SKB yönünden anlamlı fark ( $p=0,037$ ) vardı, ancak tedavinin 1. ayından itibaren bu fark kaybolmuştu. SKB A grubunda 3.,12. ve 24. aylarda anlamlı azalma göstermişti ( $p=0,048$ ), ( $p=0,033$ ) ve ( $p=0,027$ ). Ancak tedavi sonunda iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,539$ ), (Tablo-16).

**Tablo-16:** Sistolik kan basıncı (mmHg) değerindeki değişiklikler

	Grup A	p değeri*	Grup B	p değeri**	p değeri***
<b>Tedavi başlangıcı</b>	143 ± 25		129 ± 17		( $p=0,037$ )
<b>1. ay</b>	140 ± 20	( $p=0,554$ )	135 ± 22	( $p=0,078$ )	( $p=0,233$ )
<b>3. ay</b>	133 ± 14	( $p=0,048$ )	136 ± 22	( $p=0,147$ )	( $p=0,876$ )
<b>6. ay</b>	135 ± 21	( $p=0,151$ )	132 ± 18	( $p=0,231$ )	( $p=0,627$ )
<b>12. ay</b>	130 ± 16	( $p=0,033$ )	127 ± 18	( $p=0,439$ )	( $p=0,513$ )
<b>24. ay</b>	127 ± 20	( $p=0,027$ )	126 ± 15	( $p=0,246$ )	( $p=0,539$ )

DKB'ında Grup A'da 24. ayda ( $p=0,010$ ), Grup B'de 12. ayda anlamlı azalma mevcuttu ( $p=0,002$ ). Gruplar arası karşılaştırmada DKB yönünden sadece 12. ayda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,008$ ), tedavi sonunda fark yoktu ( $p=0,903$ ), (Tablo-17).

**Tablo-17:** Diyastolik kan basıncı (mmHg) değerindeki değişiklikler

	Grup A	p değeri*	Grup B	p değeri**	p değeri***
<b>Tedavi başlangıcı</b>	90 ± 16		84 ± 10		( $p=0,222$ )
<b>1. ay</b>	90 ± 9	( $p=0,851$ )	86 ± 12	( $p=0,714$ )	( $p=0,081$ )
<b>3. ay</b>	85 ± 8	( $p=0,105$ )	88 ± 13	( $p=0,195$ )	( $p=0,417$ )
<b>6. ay</b>	84 ± 14	( $p=0,109$ )	82 ± 12	( $p=0,358$ )	( $p=0,559$ )
<b>12. ay</b>	85 ± 11	( $p=0,203$ )	77 ± 12	( $p=0,002$ )	( $p=0,008$ )
<b>24. ay</b>	80 ± 10	( $p=0,010$ )	80 ± 12	( $p=0,053$ )	( $p=0,903$ )



Tedavi sonunda A grubunda 14 (%58,3) hastada tam remisyon, 6 (%25) hastada kısmi remisyon, 4 (%16,7) hastada tedaviye yanıtızlık gözlenirken, B grubunda 17 (%42,5) hastada tam remisyon, 15 (%37,5) hastada kısmi remisyon, 8 (%20) hastada yanıtızlık gözlendi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,33$ ), (Tablo-18).

**Tablo-18:** Grupların tedavi sonunda remisyon oranları

	<b>Grup A (n=24)</b>	<b>Grup B (n=40)</b>
<b>Tam Remisyon</b>	14 (% 58,3)	17 (% 42,5)
<b>Kısmi Remisyon</b>	6 (% 25)	15 (% 37,5)
<b>Tedavi Yanıtız</b>	4 (%16,7)	8 (% 20)

Tedaviye cevabın başlama süresi, A grubunda ortalama  $1,3\pm 0,7$  ay, B grubunda ortalama  $1,5\pm 2,0$  ay olup istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark yoktu ( $p=0,91$ ), (Tablo-19).

Tedaviye optimal yanıt zamanı, A grubunda ortalama  $12,5\pm 9,2$  ay, B grubunda  $10,8\pm 8,1$  ay olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,55$ ), (Tablo-19).

**Tablo-19:** Gruplarda tedaviye cevabın başlama süresi ve optimal yanıt zamanları.

	<b>Grup A (n=24)</b>	<b>Grup B (n=40)</b>	<b>p</b>
<b>Tedaviye cevabın başlama süresi (ay)</b>	1,3 ± 0,7	1,5 ± 2,0	(0,91)
<b>Optimal yanıt zamanı (ay)</b>	12,5 ± 9,2	10,8 ± 8,1	(0,55)

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların hiçbirinde ilaç intoleransı veya yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma olmamıştır. Hiçbir hastada renal fonksiyonlarda progresif bozulma ve SDBY'ne gidiş görülmemiştir.

## TARTIŞMA

Epidemiyolojik alışmalar üriner protein atılımının, renal sonucun güçlü ve bağımsız bir belirteci olduğunu göstermektedir (128). Proteinüri hasarlanmış glomerülün bir sonucu olduğundan, hastalığın progresyonunda proteinüri artacaktır. Proteinürisi > 1 gr/gün olan GN'li hastalarda büyük olasılıkla, böbrek biopsisinde glomerüloskleroz veya renal skar görülmekte, proteinüri > 2 gr/gün olanlarda ise, takiplerinde yüksek oranda böbrek yetmezliği gelişmektedir (6).

Proteinürinin, SDBY'ne progresyonda bir risk faktörü olarak kabul edildiği ve yine kardiyovasküler morbidite ve mortalite için de bağımsız bir risk faktörü olduğ uzun süredir bilinmektedir (129-132). SDBY'de kardiyovasküler hastalık, ölümün önde gelen nedenidir. Amerika ve Hollanda renal veri sistemine göre bu hasta gurubunda kardiyak mortalite normal popülasyondan 16 kat daha fazladır (133,134). Bu nedenle proteinürinin önlenmesi tedavinin önemli hedeflerindedir.

Renal fonksiyonun, düşük proteinürisi olan hastalarda, yüksek üriner protein kaybı olanlara göre daha iyi korunduğu bilinmektedir (135). Proteinüriyi azaltan tedavilerin böbrek hastalığının daha sonraki seyriyi olumlu etkilediğini gösteren ve böylece proteinürinin gerçekte zararlı olduğunu öne süren kanıtların artması üzerine, primer tedavinin yanında, proteinüriyi azaltmak amacıyla semptomatik tedavi arayışları da günümüzde devam etmektedir (136). Bu amaçla NSAİİ'lar, çeşitli antihipertansifler özellikle ACE inhibitörleri ve ARB'ler birçok çalışmada denenmiş ve olumlu etkileri gösterilmiştir. Kan basıncı kontrolünün ACE inh. ve ARB'leri ile yapılmasının, farklı primer glomerülonefritli hastalarda proteinüride %50 civarında azalma sağladığı bildirilmektedir. Bununla birlikte ACE inhibitörlerinin tek başına kullanımı ile nefrotik sendromlu FSGS olgularında nadiren remisyon görülmüştür (137).

GN'lerin önemli bir kısmının patogeneğinde immün sistem aktivasyonunun önemli rol oynadığının anlaşılması üzerine, bu hastalıkların tedavisinde uzun süredir kortikosteroid ve diğer immünosupresif ajanlar, tek başına veya kombine edilerek kullanılmaktadır (105-107). İmmünosupresif tedavi ile PGN'lerin tedavisinde olumlu sonuçlar elde ettiklerini bildiren araştırmacılar yanında (105,108,109), bu tür tedavilerin etkin olmadığını bildiren yayınlar da vardır (110-112). Ancak çeşitli tedavi seçenekleri denenmesine rağmen bugüne kadar ortaya etkin bir tedavi şeması konamamıştır (105,107). Mevcut tedavi protokollerinde de başarı oranı GN'in tiplerine göre değişmekle birlikte (%15-80) tatmin edici düzeyde değildir (2,113)

GN'lerde immünosupresif tedaviye yanıt oranlarını inceleyen çeşitli çalışmalarda farklı ajanlarla farklı sonuçlar rapor edilmektedir. Birçok yeni incelemelerde, 1990'dan beri yürütülen bazı önemli çalışmaların analizleri, steroid tedavisi ile FSGS'de %30-%40 komplet remisyon sağlandığını göstermektedir (114).

1995 yılında Güllülü M. ve ark. (105) yaptıkları bir çalışmada, 50 PrGN'li hastaya iki yıl süreli prednizolon + siklofosfamid tedavisi uygulamış. Tedavi sonunda %44 tam remisyon, %24 kısmi remisyon elde etmişlerdir.

Cattran ve ark. (115) steroid-rezistan FSGS'li hastalar ile yaptığı randomize bir çalışmada (CsA + düşük doz prednizon ve plasebo + düşük doz prednizon), 26 haftada CsA grubunda 49 hastanın %70'inde komplet veya parsiyel remisyon (plasebo grubunda sadece %4) saptarlarken, hastaların %40'ında 52 haftada, %60'ında ise 78 haftada relaps gözlemlendiğini belirtmişlerdir.

Yeni birkaç retrospektif çalışma analizi sonucunda, steroid-duyarlı FSGS'li hastalara sitotoksik ajan eklenmesi ile %50 komplet remisyon, diğer

vakalarda %25 parsiyel remisyon saptanırken, steroid rezistan hastalarda cevap oranının düşük olduğu bulunmuş (%10 komplet ve %10 parsiyel remisyon) (116).

Önemli yan etkileri olan immünosupresif ajanların ne kadar süre kullanılacağı ve tedaviye cevapsız vakalarda, cevapsızlık durumuna karar vermek için ne kadar sürelik bir tedavinin yeterli olacağı konusunda da yapılan çalışmalara rağmen ortak bir görüş elde edilememiştir. Bazı araştırmacılar immünosupresif tedaviyi 3,5-10 yıl gibi uzun sürelerle kullanırken (119), büyük kısmı 3-6 ay gibi kısa süreler önermektedirler (108,120). Yetişkinlerde altı ay süreli günlük steroid tedavisine yanıtızlığın, steroid rezistan olarak kabul edilebileceğini belirten yayınlar mevcuttur (121). Bir çalışmada, genelde tedaviye düşük cevap oranı (<%20) ve SDBY ile sonuçlanan ve progresif seyri nedeniyle kötü prognoza sahip olduğuna inanılan FSGS hastalarının %40'ının uzun süreli kortikosteroid tedavisine cevap verdiği belirtilmektedir (121). Peggy W ve ark. (122), 65 MGN ve renal yetmezliği olan hastaya po siklofosamid (12 ay) + steroid (1,3, ve 5. aylarda pulse methylprednisolone, sonra 6 ay oral prednisone) tedavisi vermişler. Ortalama 12. ayda; 17 hastada (%26) tam remisyon, 39 hastada (%60) kısmi remisyon gözlenirken, ortalama 51 ay takip (5-132 ay) sonunda ise, 16 hasta (%24,6) tam remisyon, 31 hasta (%47,6) kısmi remisyon saptanmış. (Remisyona giren hastalardan 11'i, relaps nedeniyle bu süre içerisinde tekrar tedavi almış). Güllülü M ve ark. (105), primer GN'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, remisyon ve kısmi remisyon gösteren vakaların klinik ve laboratuvar verilerindeki düzelmenin başlama süresi, 24 vakada (%71) tedavinin ilk ayında, 8 vakada (%23) üçüncü ayda, 2 vakada ise (%6) altıncı ayda gözlenmiş. Ancak 6. aydan sonra cevapsız vakaların hiçbirinde tedavi 24 aya tamamlanmasına rağmen remisyon veya kısmi remisyon elde edilememiş.

GN'lerde seri biyopsilerle hastalığın morfolojik gelişimini inceleyen ya da tedavinin etkinliğini histopatolojik incelemelerle değerlendiren çok az çalışma vardır. Bu çalışmaların da bir kısmında klinik remisyona histopatolojik iyileşme arasında paralellik olduğu (160) bildirilirken, bir kısmında da klinik remisyona rağmen histopatolojik değişikliklerin ilerleyerek devam ettiği rapor edilmiştir (118,123-126,161). Güllülü M. ve ark. (118), 12 İdiopatik MGN vakasının klinik ve histopatolojik korelasyon incelemesinde, iki yıl immünosupresif tedavi (steroid + sitotoksik ajan) ile 9 hastada (%75) tam remisyona, 2 hastada (%16,6) kısmi remisyona ve 1 hastada (%8,3) tedaviye yanıtızlık gözlemlemişler. Tam remisyona gösteren 9 hastanın ancak 2'sinin rebiyopsisinde glomerül bazal membran normale yaklaşırken, diğer 7 vaka ve kısmi remisyona gösteren 2 vakanın rebiyopsisinde ise glomerül bazal membran ya aynı evrede kalmış veya bir ileri evreye geçiş göstermiş. Yine bir klinikopatolojik çalışmalarında Güllülü M ve ark. (160), 10 idiyopatik MPGN vakasında 2 yıl immünosupresif tedavi sonrası 5 vakada tam remisyona, 2 vakada kısmi remisyona, 2 vakada SDBY'ne ilerleme görürken ve 1 vakanın kliniğinde değişiklik saptanmamış. Tam remisyona gösteren vakaların rebiyopsilerinin ışık ve immünfloresan mikroskopik incelemesinde rezolüsyonun, parsiyel olduğu ve halen MPGN tanısı koyduracak bulguların mevcut olduğu görülmüş. Bunun sonucunda bu hastalarda glomerülo nefritin subklinik olarak devam ettiğini ve muhtemel nöksleri önlemek amacıyla tedavinin daha uzun süre sürdürülmesinin ve takip eden biyopsilerle beklenen morfolojik rezolüsyonun gösterilmesinin uygun bir yaklaşım olacağını ifade etmişlerdir. Yine tam remisyona gösteren 3 vakanın rebiyopsisinde glomerülosklerozda ilk biyopsiye oranla belirgin artış görülmesi (%0'dan %25'e, %25'ten %35'e, %10'dan %40'a), bu bulgunun daima kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilemeyeceğini belirtmişlerdir.

Bu tip çalışmaların sınırlı olması yanında, tedavinin heterojen oluşu ve rebiyopsiler arasındaki sürenin çok büyük farklılıklar göstermesi açık ve uyarlanabilen sonuçlar vermemektedir. Bu nedenle çalışmaların büyük

çoğunluğunda hastalığın seyri ve tedaviye cevabı, hastanın klinik ve laboratuvar verileri incelenip, remisyonlar özellikle proteinürideki gerileme ile değerlendirilmektedir.

Proteinürili glomerüler hastalıkta hiperlipideminin iki majör sonucu vardır; nefrotik düzeyde olanlarda görülen artmış koroner kalp hastalığı riskine katkıda bulunma (138) ve renal yetmezliğin progresyonunu hızlandırma (139). Bu yüzden proteinürik glomerüler hastalığı olan hiperlipidemili hastalarda lipid düşürücü tedavi kullanımı konusunda son zamanlarda yoğun ilgi vardır (140). Çeşitli çalışmalarda, statinlerin üriner protein atılımını azalttığı bildirilmektedir (102,103). Hayvan modelleri ve insanlarda çeşitli küçük çalışmaların verileri, statinlerin glomerüler hastalıkta böbrek fonksiyon kaybı oranını ve proteinüriyi azalttığı yönündedir (35,102,104).

Yapılan çeşitli insan çalışmaları sonucunda statinlerin, proteinüride azalma sağladığı (103,143,144,155,157) gösterilmiştir. Bianchi ve ark (103), prospektif, açık uçlu, randomize kontrollü küçük bir çalışmada, tümü en az bir yıldır ACE inhibisyonu altında olan, kreatin klirensi  $50,4 \pm 1,3$  ml/dk ve proteinürisi  $>1$  gr/gün olan 56 idiyopatik kronik GN hastasında bir yıl atorvastatin (10-40mg/gün) tedavisi ile , proteinüride  $2,2 \pm 0,1$  gr/ 24 h'ten  $1,2 \pm 0,1$  gr/24h'e gerileme (-45,5%) saptarken, statin almayan grupta proteinürideki değişiklik  $2,1 \pm 0,1$  gr/24 h'ten  $1,86 \pm 0,1$  gr/24 h (-10%) şeklinde bulunmuş ( $p < 0,01$  ).

Buemi ve ark.(143), orta derecede proteinürisi olan, renal fonksiyonları stabil ve uzun dönem prognozu etkileyecek kötü bir göstergesi olmayan 21 IgA nefropati hastası (statin grubu 8, plasebo grubu 13 hasta) ile yaptıkları bir çalışmada, tedavi grubuna altı ay boyunca 40 mg fluvastatin vermişler. 6 ay sonunda statin grubunda üriner protein atılımında anlamlı düzeyde azalma  $0,8$ gr/24h'ten–  $0,5$ gr/24h'e (-%37,5) görülürken plasebo grubunda değişiklik saptanmamış.

Özsoy ve ark.(144), kısa süreli atorvastatin tedavisinin proteinüri üzerine etkisini araştırmak amacıyla proteinürisi nefrotik düzeyin altında ve >3 ay ACE inh. veya ARB tedavisi altında olan 31 kronik GN'li hastada yaptıkları bir çalışmada tedavi gurubuna (n=20) en düşük dozda atorvastatin (10 mg/gün) vermişler ve 6 hafta sonunda statin gurubunda proteinüride 1,82 gr/24 h'ten-1,42 gr/24 h'e gerileme (%22 azalma, p=0,005) saptanırken, kontrol gurubunda değişiklik görülmemiş.

Farklı bir çalışmada Lee ve ark. (157) kan basınçları kontrol altında olan (<140/90mmHg), normolipidemik (T.kolesterol <240 mg/dl) ve proteinürik (300-3000 mg/gün) olan 63 hastaya 3 aylık plasebo döneminden sonra 32 hastaya plasebo, 31 hastaya 10 mg/gün pravastatin vermiş. 6 ay sonra pravastatinin proteinüride %54 (1234 ± 490 mg/24h'ten 560 ± 274 mg/24h'e; p<0,0001) azalma sağladığı görülmüş. Yapılan multivaryant analizler proteinürinin sadece statin kullanımı ile oldukça ilişkili olduğunu göstermiş (p<0,0001, R<sup>2</sup>=0,66). Lineer regresyon analizleri ise statin grubunda lipid profillerindeki değişikliklerle proteinüri azalması arasında korelasyon göstermemiş. Sonuçta tansiyonu iyi kontrol edilen hipertansif hastalara pravastatin eklenmesinin, lipid düşürücü ve hemodinamik etkilerinden bağımsız olarak, muhtemelen renal endotelin-1 sentez inhibisyonu ve tubüler fonksiyonda düzelme ile proteinüride azalmada additif etkilerinin olabileceği kanaatine varmışlardır.

Meyer ve ark. (154), renal hastalığın progresyonunda, glomerüllerin morfolojik karakteristikleri arasında her glomerüldeki podosit sayısının en güçlü belirteç olduğunu rapor etmişlerdir. Podositler glomerüler filtrasyonun yapı ve fonksiyonunun idamesinden sorumlu olan majör hücre tiplerinden birisidir. Glomerüler hasar çoğunlukla idrara protein geçişi ve podosit ayakası çıkıntıların lokal veya genel kaybı ile ilişkilidir.



Nakamura ve ark. (155), 40 normotensif, hiperkolesterolemik kronik GN'li hastaya randomize, cerivastatin 0,15 mg/gün (n=20) veya plasebo (n=20) vermişler. 6 ay sonunda proteinüride  $1,8 \pm 0,6$  gr/gün'den  $0,8 \pm 0,4$  gr/gün'e ( $p<0,01$ ), üriner podosit ekskresyonunda  $1,6 \pm 0,6$ 'dan  $0,9 \pm 0,4$  hücre/ml'ye ( $p<0,01$ ) gerileme saptamışlar ve plasebo grubuyla karşılaştırıldığında da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Proteinürideki bu azalmanın, cerivastatinin kısmen monosit ve/veya trombosit aktivitesinde azalma (156) sağlamasından dolayı olabileceği sonucunu varmışlar ve kronik GN'li olgularda glomerüler hasarın iyileştirilmesinde cerivastatin gibi statinlerin etkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Tüm bu çalışmalara rağmen statinlerin proteinüri üzerindeki olumlu etkilerinin mekanizmaları netlik kazanmamıştır. Statinlerin proteinüride sağladıkları azalma direkt hipolipidemik etkilerine bağlı olabilir. Böylece lipid düzeylerinde meydana gelen azalma ile hiperlipideminin renal hastalık progresyonuna neden olan olumsuz birçok etkileri (20-24,28,29,32,87,88,97) engellenmiş olacaktır. Diğer yandan glomerüler mesangial hücreler üzerine, kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak pleiotropik etkileri (antiinflamatuvar, antiproliferatif, antioksidan etki vs.) ile (75-79,82,83,89-92,95,101) bunu sağlıyor olabilirler.

Tüm bu çalışmalara karşılık statin tedavisinin proteinüri üzerine olumlu etkisinin olmadığını (140,147,149,158) belirten araştırmacılar da vardır. Thomas ve ark.(140), yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada nefrotik sendrom veya anlamlı proteinürisi ( $>1$  gr/gün) olan ve hiperkolesterolemik ( $\geq 6,5$  mmol/l), non-diyabetik yetişkin (18-70 yaş) 30 hastaya (15 MGN, 8 FSGS, 4 diğer GN) 24 hafta simvastatin (10 mg/gün, gerektiğinde 20-40 mg'a çıkılmış) vermişler. Proteinüri düzeyleri, tedavi esnasında statin grubunda bir miktar artış ve plasebo grubunda bir miktar azalma gösterse de (en çok run-in faz

döneminde), tedavi sonunda iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış (statin grubunda ortalama 0,2 gr/24 h'lik bir artış, plasebo grubunda 0,5 gr/24 h'lik bir azalma). İki grup arasında ortalama 0,6 gr/24 h'lik bir farklılık saptanmasına rağmen (%95 CI -1,6 – 2,9 gr/24h), bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (p=0,56). Sonuçta araştırmacılar çalışmalarının simvastatin tedavisinin MGN'te remisyon oranını artırdığı görüşünü desteklemediğini belirtmişlerdir .

Kasike ve ark. (149), 13 nefrotik hastasına (ortalama proteinüri = 5,6±0,7 gr/24h) 4 hafta plasebodan sonra, düşük kolesterol diyetine ilaveten 6 hafta lovastatin 2 x 20mg tedavisi ile proteinüride değişiklik saptamamışlardır (149).

2006 yılında yayınlanan ve Ocak 1974 - Kasım 2005 arası tüm yayınları kapsayan yetişkinlerde (>18 yaş) yapılmış randomize ve plasebo kontrollü çalışmaların (15 çalışma -1384 hasta) bir metaanalizinde, statinlerin patolojik albuminüri-proteinüri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu ve bunun da tedavi başlangıcından itibaren ortalama 6 ay içinde görüldüğü belirtilmiştir (159).

Bizim çalışmamızda her iki grupta da proteinüride belirgin azalma mevcuttu. (Statin alan grupta proteinüri 7,6±3,9 gr/24h'ten 0,7±1,3 gr/24h'e (p=0,000), statin almayan grupta 7,7±6,9 gr/24h'ten 1,6±3,5 gr/24h'e (p=0,000)), gruplar arası karşılaştırmada aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0,125). Bu bulgumuz statin tedavisinin proteinüri üzerine etkisinin olmadığı görüşünü destekliyor gib görünmektedir. Ancak, statinlerin proteinüri üzerine etkilerini araştıran literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda, tanı grupları homojen değildi ve her iki gruptaki hastalar da immünosupresif tedavi almıştı. GN'lerde immünosupresif tedaviye yanıt oranlarının histopatolojik tanı grubuna göre farklılık gösterdiği çeşitli çalışmalarda (2,105) da gösterilmiştir. Dolayısıyla sonuçlarımızı diğer çalışmaların sonuçları ile birebir karşılaştırmak uygun değildir. Yine çalışmamızda hasta sayısının az olması, statin dozunun

düşük olması ve yeterli hipolipemik etkinin sağlanamamış olması tedavi sonucunu etkilemiş olabilir.

Dislipidemik kişilerde yaşla ilgili renal fonksiyon kaybının lipidleri normal olan kişilere göre daha hızlı olduğu rapor edilmiştir (16). Nondiyabetik, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi olan hastalarda renal fonksiyonların kaybolma hızının, hiperlipidemisi olmayanlara göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (26). FSGS'de lipid düzeylerinin yüksekliği kötü prognostik belirteç olarak tanımlanırken, hipertansiyon ve dislipidemi birlikteliğinde böbrek fonksiyonlarının daha hızlı azaldığı görülmüştür (27).

Statinlerin renal fonksiyon kaybı üzerine etkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çeşitli GN tanısı ve nefrotik sendromu olan hastalar ile yapılan çalışmalardan bazıları statinlerin renal fonksiyon bozulmasına etkilerinin olmadığını bildirirken (34,103,140,143,144,147-150,157,158), bazıları da renal fonksiyonlarda iyileşme veya daha yavaş bir azalma sağladığını rapor etmişlerdir (104,146,151-153).

Olbricht ve ark (145) randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında non- diyabetik, nefrotik, hiperkolesterolemik, kreatinin klirensi (Cr Cl)> 40 ml/dk/ 1,73m<sup>2</sup> olan 56 hastada simvastatinin renal yetmezliğin progresyonu üzerine etkisini araştırmışlar. 12 ay simvastatin ile tedavi edilen grupta renal yetmezlik progresyonunda anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (146).

Tonelli ve ark.(104), CARE çalışmasının bir subgrup analizinde, (MDRD-GFR<60 ml/dk olan toplam 690 hasta) tedavi öncesi MDRD-GFR ile pravastatin kullanımı sonucu renal fonksiyon kayıp oranında azalma yönünden ters bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir (p=0,04). MDRD-GFR daha düşük olanlarda pravastatin kullanımı ile daha fazla yarar sağlandığı görülmüş. MDRD-GFR< 50 ml/dk olanlarda pravastatin grubunda MDRD-GFR'deki azalma hızı plaseboya

göre yılda 0,6 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> daha yavaş iken (%95 CI, -0,1–1,2; p=0,07), MDRD-GFR< 40 ml/dk olanlarda yılda 2,5 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> daha yavaş bulunmuş (%95 CI, 1,4–3,6; p=0,0001). Renal kayıp oranının azaltılması açısından da pravastatin, tedavi başlangıcında proteinürisi daha fazla olanlarda daha iyi azalma göstermiş (p=0,006).

2001 yılı öncesi yayımlanan tüm çalışmaların bir metaanalizinde, lipid düşürücü tedavinin (13 çalışmadan 11'inde statin kullanılmış), böbrek fonksiyon kaybı oranında yaklaşık 1,9 ml/dk/yıl azalma sağladığı rapor edilmiştir (35).

Çalışmamızda her iki grupta MDRD-GFR anlamlı değişiklik olmamıştı. (Statin grubunda 70,6±24,2 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'den 73,7±18,2 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'ye (p=0,480), non-statin grupta 77,3±27,3 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'den 78,2±27,2 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'ye (p=0,205)). Gruplar arası karşılaştırmada da anlamlı fark saptamadık (p=0,192). Çalışmamızın sonucunda statinlerin renal fonksiyon üzerine etkilerinin olmadığı görülmektedir. Ancak daha önce de belirttiğimiz gibi çalışmamızdaki hastaların tanı gruplarındaki heterojenite ve immünosupresif tedavi almaları, vaka sayısının azlığı ve düşük doz statin kullanımı sonucu etkilemiş olabilir.

Literatürde, statin kullanımının immünosupresif tedaviye etkisini inceleyen bir çalışma rastlamadık. Bizim çalışmamız bu yüzden ilk çalışma gibi gözükmekte olup, statin tedavisinin immünosupresif tedaviye eklenmesinin ilave bir yarar oluşturmadığını göstermektedir. Ancak yine de bu konuda karar verebilmek için, daha çok sayıda glomerülo nefritli hastada, daha homojen gruplarda, daha yüksek doz statin tedavisi kullanarak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

## SONUÇ

Çalışmamızda tedavi sonunda;

Her iki grupta da proteinüri anlamlı düzeyde gerileme göstermişti. Ancak gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Serum T.kolesterol düzeyleri iki grupta da anlamlı düzeyde azalmakla beraber, gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda fark saptanmadı. Buna karşın T.kolesterol düzeylerindeki yüzde değişim açısından statin grubunda anlamlı azalma mevcuttu.

Serum trigliserid, T.protein, albumin, üre, kreatinin, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, SKB, DKB, hematüri düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Tedaviye cevabın başlama süresi, tedaviye optimal yanıt zamanı ve remisyon, yönünden gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda sonuç olarak:

Primer glomerulopati hastalarda immünosupresif tedaviye statin eklenmesinin remisyon üzerine olumlu ek bir katkı sağlamadığı görülmüştür.

Ancak daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak, uzun dönem takipli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- 1- Johnson JR, Feehally J. Texbook of Comprehensive Clinical Nephrology, Harcourt Publishers Limited, Barcelona, 2000, 20.1-8.
- 2- Türkmen A, Öztürk S, Besler M ve ark. Tedaviye dirençli Primer Glomerüler Hastalıklarda Mikofenolat Mofetil Kullanımı, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2002;11(2):93-98.
- 3- Erek E. Primer Glomerül Hastalıkları. Erek Nefroloji 5.Baskı 2005 s:125-161
- 4- İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. Glomerüler Hastalıklar. İç Hastalıkları 2. Baskı 2003, cilt:1 s:1340-341.
- 5- Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L. Nefrotik Sendrom. Harrison İç hastalıkları prensipleri 2004, 15.Baskı, cilt:2 s:1584.
- 6- Woo KT, RPS Edmondson, AYT Wu, GSC Chiang, HS Pwee, CH Lim. The natural history of IgA nephritis in Singapore. Clin Nephrol 1986 25:15-21.
- 7- Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, Haycock GB, Hicks J. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. Am J Med 1983;74:175-92.
- 8- Keane WF. Kidney in nutritional disorders. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore 1995, pp 1135-1171.
- 9- Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and Hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2000;15:34-42.
- 10- Mulec H, Johnson SA, Wiklund O, Björck S. Cholesterol. A renal risk factor in diabetic nephropathy? Am J Kidney Dis 1993;22:196-201.
- 11- Özsoy RC, Kastelein JJ, Arisz L, Kopman MG. Atorvastatin and the dyslipidemia of early renal failure. Atherosclerosis 2003;166:187-194.
- 12- Kayser GA. Hyperlipidemia in glomerular disease. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Williams and Wilkins. Baltimore 1995, pp 688-690.

- 13- Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Hyperlipidemia in primary glomerular disease. In: Brenner BM (ed), The Kidney, Saunders Com, Philadelphia 2000, pp 1269-1270.
- 14- Güllülü M. Lipidler ve böbrek. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2001;(0(i)' 1-6.
- 15- Anderson S, Tank JE, Brenner BM. Hyperlipidemia in renal and systemic manifestations of glomerular disease. In: Brenner BM (ed). The Kidney. Saunders Com. Philadelphia 2000, pp 1885-1889.
- 16- Menttari M, Alikorki T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on decline in renal function. Hypertension 1995;26:670-675.
- 17- Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. Kidney Int 1987;31:1153-1159.
- 18- Lee HS, Lee IS, Koh HT, Ko KW. Intraglomerular lipid deposition in routine biopsies. Clin Nephrol 1991;36:67-75.
- 19- Karet FE, Lifton RP. Lipoprotein glomerulopathy. A new role for apolipoprotein E? J Am Soc Nephrol 1997; 8:840-852.
- 20- Mackenzie HS, Taal MW, Luyckx VA, Brenner BM. Dyslipidemia in adaptation to nephron loss. In : Brenner BM (ed). The Kidney. Saunders Com. Philadelphia 2000. pp 1920-1922.
- 21- Keane WF. The role of lipids in renal disease: future challenges. Kidney Int. 2000;57 (suppl 75):S27-S31.
- 22- Kasiske BL, O'Donnell MP, Kim Y, Keane WF. Treatment of hyperlipidemia in chronic progressive renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1993;2:602-8
- 23- Keane WF. Lipids and the kidney. Kidney int 1994;46:910-920.
- 24- Diamond JR, Karanovsky MJ. A putative role of hypercholesterolemia in progressive glomerular injury. Annu Rev Med 1992;43:83-92.
- 25- Hunsicker LG, Adler S, Coggiulia A, Et al . Predictors of progresison of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study . Kidney int. 1997;51:1908. 1919.
- 26- Maschio G, Oldrizzi L, Rugiu C, Laschiavo C. Serum Lipids in patients with chronic renal failure on longterm, protein-restricted diets. Am J Med

1989;87:51N-54N.

27- Inguhi E, Tejani A. Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:393-397.

28- Kees-Folts D, Diamond JR. Relationship between hyperlipidemia, lipid mediators, and progressive glomerulosclerosis in the Nephrotic syndrome. *Am J. Nephrol* 1993;13:365-375.

29- Ding G, Perek-Diamond 1, Diamond JR. Cholesterol, glomerular macrophager and the gene expression of TGF-Betal and fibronectin during experimental nephrosis. A novel pathobiologic axis propagating progressive glomerular injury. *Am J Physiol* 1993;264-.F577-F584.

30- Rovin BH, Lefkowitz JB, Schreiner GF. Mechanisms underlying the anti-inflammatory effects of essential fatty acid deficiency in experimental glomerulonephritis, inhibited release of a monocyte chemoattractant by glomeruli. *J Immunol* 1990;145:1238-1245.

31- Wheeler DC, Chana RS. Interactions between lipoproteins, glomerular cells and matrix. *Miner electrolyte Metab* 1993;19:149-164.

32- Lianos EA. Lipid inflammatory mediators in glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 1989; 113:535-536.

33- Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, Buring JE, Gaziano JM. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2084-2091.

34- Novis G, DE Jong PE, DE Zeeuw D. Reduction of Lipid in Specific pharmacologic approaches to clinical renoprotection. In : Brenner BM (ed). *The Kidney*. Saunders Com. Philadelphia 2000, pp 2347-2357.

35- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59:260-269.

36- Gentile MG, Fellin G, Cofano F. et al. Treatment of proteinuric patients with vegetarian say diet and fish oil. *Clin Nephrol* 1993;40:315-320.

37- Park JK, Muller DN, Mervaala EMA, et al. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure- and cholesterol-lowering effects. *Kidney Int* 2000;58:1420-1430.

38- Biheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL. Mevinolin and



colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:4124-8.

39- Vega GL, Grundy SM. Management of primary mixed hyperlipidemia with lovastatin. *Arch Intern Med* 1990;150:1313-9.

40- Broyles FE, Walden CE, Hunninghake DB, et al. Effect of fluvastatin on intermediate density lipoprotein (remnants) and other lipoprotein levels in hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1995;76:129A-35A.

41- Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, et al. Efficacy and safety of new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996;275:128-33.

42- Arad Y, Ramakrishnan R, Ginsberg HN. Effects of lovastatin therapy on very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in subjects with combined hyperlipidemia: evidence for reduced assembly and secretion of triglyceride-rich lipoproteins. *Metabolism* 1992;41:487-93.

43- Arad Y, Ramakrishnan R, Ginsberg HN. Lovastatin therapy reduces low density lipoprotein apoB levels in subjects with combined hyperlipidemia by reducing the production of apoB-containing lipoproteins: implications for the pathophysiology of apo B production. *J Lipid Res* 1990;31:567-82.

44- Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81:66B-9B.

45- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.

46- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.

47- Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun C-C, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patient with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.

48- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patient

with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339: 1349-57.

49- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Bere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM JR, for the AFCAPS/ TexCAPS Research group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS . *JAMA* 1998;279: 1615-22.

50- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease; a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340-6.

51- Shephard J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995;16:5-13.

52- Stein E. Cerivastatin in primary hyperlipidemia: a multicenter analysis of efficacy and safety. *Am J Cardiol* 1998;82:40J-6J.

53- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

54- MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

55- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE Mckenney JM, Miller E, et al. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.

56- Shepherd J, Hunnighake DB, Barter P, Mckenney, Hutchinson HG. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: A comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin and simvastatin for achieving lipid loweing goals. *Am J Cardiol* 2003;91 (Suppl): 11-19.

57- Rader DJ, Davidson MH, Caplan RJ, Pears JS. Lipid and apolipoprotein ratios: Association with coronary artery disease and effects of rosuvastatin compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin. *Am J Cardiol* 2003;91 (Suppl): 20-24.

58- Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, Craven T, West M. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation*

2004;110:1557-1563.

59- Özcan M. Hiperlipidemi Tedavisinde Statinler. Türk Kardiyoloji Seminerleri Ekim 2003, cilt 3, sayı 5, s611-645.

60- Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks M, Furberg C, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005;112:171-178.

61- Munford RS. Statins and the acute-phase response. *N Engl J Med* 2001;344:2016-18.

62- Blake GJ, Ridker PM. Are statins antiinflammatory? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000;1:161-5.

63- Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methyl glutaryl co-enzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.

64- Shishehbor MH, Brennam ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation* 2003;108:426-31.

65- Pliquett RU, Cornish KG, Peuler JD, Zucker IH. Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure. *Circulation* 2003;107:2493-8.

66- Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003;107:1750-6.

67- McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:757-67.

68- Pelat M, Dessy C, Massion P, Desager JP, Feron O, Balligand JL. Rosuvastatin decreases caveolin-1 and improves nitric oxide dependent heart rate and blood pressure variability in apolipoprotein E<sup>-/-</sup> mice *in vivo*. *Circulation* 2003;107:2480-6.

69- Jones SP, Gibson MF, Rimmer III DM, Gibson TM, Sharp BR, Lefer DJ. Direct vascular and cardioprotective effects of rosuvastatin a new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1172-8.

70- Xu Z, Zhao S, Zhou H, Ye H, Li J. Atorvastatin lowers plasma matrix metalloproteinase-9 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chem*

2004;50:750-3.

71- Efthimiodis AP, Psirropoulos D, Efthimidis T, Lefkos-N. Action of statins upon thrombogenesis, fibrinolysis and inflammation in coronary patients. *Hippokratia* 2002;6:186-92.

72- Tanaka K, Yasohara M, Suzumura K, Narita H, Suzuki T. Effects of fluvastatin and its major metabolites on low-density lipoprotein oxidation and cholesterol esterification in macrophages. *Jpn J Pharmacol* 2001;86:289-96.

73- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-402.

74- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-1965.

75- Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-1935.

76- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.

77- McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic Effects of Statins: Lipid Reduction and Beyond. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87:4:p1451-1458.

78- Grandaliano G, Biswas P, Choudhury GG, Abboud HE. Simvastatin inhibits PDGF-induced DNA synthesis in human glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 1993;44:503-508.

79- Yokota T, Utsunomiya K, Murakawa Y, et al. Mechanism of preventive effect of HMG-CoA reductase inhibitor on diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999;71:178-181.

80- Sarnak MJ, Poindexter A, Wang SR, et al. Serum C-reactive protein and leptin as predictors of kidney disease progression in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 2002;62:2208- 2215.

81- Garg AX, Blake PG, Clark WF, et al. Association between renal insufficiency and malnutrition in older adults: results from the NHANES III. *Kidney Int*. 2001;60:1867-1874.

- 82- Park JK, Muller DN, Marvaala EM, et al. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure and cholesterol lowering effects. *Kidney Int* 2000;58:1420-1430.
- 83- Egashira K, Ni W, Inoue S, et al. Pravastatin attenuates cardiovascular inflammatory and proliferative changes in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis by its cholesterol-lowering independent actions. *Hypertens Res* 2000;23:353-58.
- 84- Ando H, Takamura T, Ota T, et al. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:1043-1046.
- 85- Kasiske BL: Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987;31:1153-1159.
- 86- Diamond JR. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int* 1991;39(Suppl 31):S29-34.
- 87- Takemura T, Yoshioka K, Aya N, et al. Apolipoproteins and lipoprotein receptors in glomeruli in human kidney diseases. *Kidney Int* 1993;43:918-927.
- 88- Nishida Y, Yorioka N, Oda H, et al. Effect of lipoproteins on cultured human mesangial cells. *Am J Kidney* 1997;29:919-930.
- 89- Park JK, Muller DN, Mervaala EMA et al. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure and cholesterol-lowering effects. *Kidney Int* 2000;58:1420-1430.
- 90- Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000;6:1004-1010.
- 91- Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2894-2900.
- 92- Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1212-1217.
- 93- Eddy A. Role of cellular infiltrates in response to proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2001;37 (1 suppl 2):S25-S29.

- 94- Gomez-Garre D, Largo R, Tejera N, Fortes J, Manzarbeitia F, Egido J. Activation of NF- $\kappa$ B in tubular epithelial cells of rats with intense proteinuria: role of angiotensin II and endothelin-1. *Hypertension* 2001;37:1171-1178.
- 95- Hernandez-Perera O, Perez-Sala, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, Lamas S. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-2719.
- 96- Haraldsson B, Sorensson J. Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. *News Physiol Sci* 2004;19:7-10.
- 97- Rovin BH, Tan LC. LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. *Kidney Int* 1993;43:218-225.
- 98- Jackle I, Gunther H, Von Gise H, Alt JM, Bohle A, Stolte H. Kidney function and protein excretion in relation to pathomorphology of glomerular diseases. *Contrib Nephrol* 1988;68:128-35.
- 99- Bohle A, Von Gise H, Mackensen-Haen S, Stark-Jakob B. The obliteration of the post-glomeruli and tubuli functional interpretation of morphologic findings. *Kin Wochenschr* 1981;59:1043-51.
- 100- Heptinstall RH. Chronic glomerulonephritis, end-stage kidney and visceral changes in chronic renal failure, in *Pathology of the Kidney* (3rd ed), edited by Heptinstall RH, Boston, Little, Brown and Co. 1983; pp:601-36.
- 101- Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-1650.
- 102- Zoja C, Corna D, Camozzi D, Cattaneo D, Rottoli D, Batani C, Zanchi C, Abbate M, Remuzzi G. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2898-2908.
- 103- Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:565-570.
- 104- Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1605-1613.

105- Güllülü M., Yavuz M., Dilek K. ve ark., Primer Glomerülonefritlerde İmmunosupresif Tedavisi Ne Kadar Sürdürülmeli?, Doktor Genel Tıp Derleme Dergisi 1995;cilt3,sayı3: s221-223.

106- Oliveira DBG. Autoimmunity and immunopathogenesis in renal disease. In Immunological aspects of renal disease. Cambridge University Pres 1992:1-23.

107- Güllülü M.,Dalkılıç E.,Dilek K., Yavuz M., Ersoy A. ve ark., Konvansiyonel İmmunosupresif Tedaviye Yanıtsız Primer Glomerülonefrit Olgularında SiklosporinA Tedavisinin Etkinliği, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1999;1:19-22.

108- Ponticelli C, Zucehelli P, Passerini P et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy N.Engl J Med 1989; 320:8-13.

109- Mc Adams AJ,Mc Enerry PT, West CD. Mesengiocapillary glomerulonephritis changes in glomerular morphology with long term alternate-day prednisone therapy. J. Pediatr 1975;86:23-31.

110- Cattran DC, Cardella CJ, Koscoe JM, et al. Results of a controlled drug trial in membranous nephropathy. N. Engl J Med 1989;30: 210-5.

111- West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis an approach to management. Kidney Int 1986; 29: 1077-93.

112- Colloborative study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. A controlled study of short-term high dose alternate-day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy. N. Engl Med 1979; 301:1301-6.

113- Brenner's and Rector's The Kidney Sixth Edition, Hidroksimetilglutaril Koenzim A (HMG CoA) Redüktaz İnhibitörleri 2000,1272-1303.

114- Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2002;62:2301-2310.

115- Cattran DC, Apel GB, Herbert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal glomerulosclerosis. Kidney Int 1999;56:2220-2226.

116- Meyrier. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 1999; 15 (Suppl 3):74-78.

117- Segarra A, Vila J, Pou L et al. Combined treatment of tacrolimus and

corticosteroids in cyclosporin-resistant or dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:655-662.

118- Güllülü M, Güçer Ş, Yavuz M, Dilek K, Tınaztepe K, Karakoç Y, Yurtkuran M. Membranöz Glomerulonefrit Vakalarında Tedavinin Klinik ve Rebiyopsilerle İzlenmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2000;9(4):220-227.

119- Black DAK, Rose G, Brewer DM. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1970;3:421- 426.

120- Tetiker T, Paydaş S, Sağlıker Y. Membranoproliferatif Glomerulonefritte Klinik, Biyokimyasal ve Histopatolojik Değişiklikler. *Ürgüp:IX. Ulusal böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi Özet Kitapçığı*.1992:67.

121- Kveder R. Therapy-resistant focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (Suppl 5):v34-v37.

122- Peggy W.G. du Buf-Vereijken, Amanda JW, Branten and Jack FM. Wetzels for the Membranous Nephropathy Study Group. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1142-1148.

123- Gartner HV, Watanabe T, Ott V, Adam A et al. Correlations between morphologic and clinical features in idiopathic perimembranous glomerulonephritis. *Curr. Top. Pathol* 1977;65:1.

124- Heptinstall RH: *Membranous Glomerulonephritis Pathology of the Kidney* 3rd edn. London Little Brown Publishers 1989;519.

125- Zucelli P, Cagnoli L, Pasqual S, Casanova S, Donini U. Clinical and morphologic evolution of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrology* 1986;25:282-288.

126- Honkanen E, Törnroth T and Gronhagen- Riska C: Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992;Suppl.1:35-41.

127- Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997;51:2-15.

128- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hunsiker LG, King AJ, Klaha S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995;123:754-762.



- 129- De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhäger WH, Voyaki SM, Efstratopoulus AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2213-2222.
- 130- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426.
- 131- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-1782.
- 132- Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901-906.
- 133- US Renal Data System. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2000 Annual Data Report, Bethesda, MD, 2000.
- 134- Stichting Renine. Statistisch Jaarverslag 1998. Rotterdam, 1998.
- 135- Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357:1601-1608.
- 136- Williams PS, Mallick NP, El Nahas AM, Anderson S (Eds), Oxford. The natural history of chronic renal failure in prevention of progressive renal failure. Oxford University Pres;1993:210-258.
- 137- Stiles KP, Abbott KC, Welch PG, Yuan CM. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and steroid therapy on proteinuria in FSGS: a retrospective study in a single clinic. *Clin Nephrol* 2001;56:89-95.
- 138- Ordonez JD, Hiatt R, Killebrew E, Fireman B: The risk of coronary artery disease among patients with the nephrotic syndrome. (abstract) *Kidney Int* 1990;37:243.
- 139- Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982;2:1309-1312.

- 140- Thomas ME, Haris KP, Ramaswamy C, Hattersley JM, Wheeler DC, Varghese Z, et al. Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. *Kidney Int* 1993;44:1124-1129.
- 141- Kim SI, Han DC, Lee HB. Lovastatin inhibits transforming growth factor- $\beta$  expression in diabetic rat glomeruli and cultured rat mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:80-87.
- 142- Yoshimura A, Inui K, Nemoto T, et al. Simvastatin suppresses glomerular cell proliferation and macrophage infiltration in rats with mesangial proliferative nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2027-2039.
- 143- Buemi M, Allegra A, Corica F, Aloisi C, Giacobbe M, Pettinato G, Corsonello A, Senatore M, Frisina N. Effect of fluvastatin on proteinuria in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:427-431.
- 144- Özsoy RC, Kopman MG, Kastelein JJP, Arisz L. The acute effect of atorvastatin on proteinuria in patients with chronic glomerulonephritis. *Clinical Nephrology* 2005;vol.63-no.4:245-249.
- 145- Olbricht CJ, Wanner C, Thiery J et al. Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic syndrome study group. *Kidney Int* 1999;56:S113-116.
- 146- Olbricht CJ. Cholesterol in progressive renal disease (abstract). *Nephrology* 1997;3: S39.
- 147- Rayner BL, Byrne MJ, van Zyl Smit R. A prospective clinical trial comparing the treatment of idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome with simvastatin and diet, versus diet alone. *Clin Nephrol* 1996;46:219-224.
- 148- Golper TA, Illingworth DR, Morris CD et al. Lovastatin in the treatment of multifactorial hyperlipidemia associated with proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1989;13:312-320.
- 149- Kasiske BL, Velosa JA, Halstenson CE et al. The effects of lovastatin in hyperlipidemic patients with the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1990;15:8-15.
- 150- Elisaf M, Dardamanis M, Pappas M, et al. Treatment of nephrotic hyperlipidemia with lovastatin. *Clin Nephrol* 1991;36:50-52.
- 151- Gonzalo A, Pascual J, Mampaso F et al. Remission of nephrotic syndrome on lovastatin treatment. *Nephron* 1994;66:233-234.

- 152- Chan PC, Robinson JD, Yeung WC et al. Lovastatin in glomerulonephritis patients with hyperlipidemia and heavy proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:93-99.
- 153- Rabelink AJ, Hene RJ, Erkelens et al. Partial remission of nephrotic syndrome in patient on long-term simvastatin. *Lancet* 1990;335:1045-1046.
- 154- Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 1999;42:1341-1344.
- 155- Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Inoue T, Shimada N, Koide H. Effect of cerivastatin on proteinuria and urinary podocytes in patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002 17: 798-802.
- 156- Puccetti L, Bruni F, Bova G et al. Role of platelets in tissue factor expression by monocytes in normal and hypercholesterolemic subjects. In vitro effect of cerivastatin. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:147-156.
- 157- Lee TM, Su SF, Tsai CH. Effect of pravastatin on proteinuria in patients with well-controlled hypertension. *Hypertension* 2002;40:67-73.
- 158- Lintott CJ, Scott RS, Bremer JM, Shand BI. Fluvastatin for dyslipoproteinemia, with or without concomitant chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1995;76:97A-101A.
- 159- Douglas K, Patrick G, O'Malley, Jackson JL. Meta-Analysis: The Effect of Statins on Albuminuria. *Ann Intern Med.* 2006;145:117-124.
- 160- Madrigal LS, Figuera CA, Hernandez FM. Membranoproliferative Glomerulonephritis. A Histopathologic, Immunohistochemical and Ultrastructural Study, with Some Clinical Correlations. In *Perspectives in Pediatric Pathology* Ed. Rosenberg HS and Bollande RP. Year Book Medical Publishers 1978:431-464.
- 161- Güllülü M, Yurtkuran M, Tınaztepe K, Güçer Ş, Dilek K, Yavuz M. Clinical and Rebiopsy Studies of Ten Patients with Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN): A Preliminary Correlative Study (Abstract). *Nephrology Dialysis Transplantation* 1995;10:969

## TEŞEKKÜR

Öncelikle, hayatımın her döneminde benden ilgi, sevgi, maddi-manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve başardığım her işte en büyük paya sahip olan, haklarını asla ve asla ödeyemeyeceğim biricik anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen, büyük bir titizlik ve özenle çalışmama destek veren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ'ye, yine tezimin oluşmasında değerli yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Alparslan ERSOY'a, Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, en zor günlerimde beni dinleyip ve bana destek olan, ilgisini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Kamil DİLEK ve sayın Prof. Dr. Mahmut Yavuz'a,

Asistanlık dönemim boyunca yetişmemde katkısı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

## **ÖZGEÇMİŞ**

Hildesheim/Almanya doğumluyum. İlkokulu Almanya'da, ortaokul ve liseyi Konya'nın Ilgın ilçesinde tamamladım. 2000 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.