

Şişli Etfal Hastanesi 1. Çocuk Servisinde 1990-1994 Yılları Arasında Yatırılan Nefrotik Sendrom Olgularımızın Retrospektif İncelenmesi

*Primary Nephrotic Syndrome Observed Between 1990-1994
In The First Children Clinic of Şişli Etfal Hosital , A Retrospective Study*

Güner KARATEKİN, Lütfü KOÇYİĞİT, İ. Ethem EROL, Mehmet Y. EŞEN, Asiye NUHOĞLU

Şişli Etfal Hastanesi, 1. Çocuk Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Primer nefrotik sendrom (NS) sık görülmemesine rağmen kronikleşme eğilimi, komplikasyonların çeşitliliği, tedavisindeki güçlükler nedeniyle 2-8 yaş grubundaki çocukların önemli sorunlarından birisidir. Bu çalışmada kliniğimizdeki NS tanısıyla izlenen olguların özelliklerini gözden geçirilmesini amaçladık.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışma kapsamında, Şişli Etfal Hastanesi 1. Çocuk Servisi'nde 1990-1994 yılları arasında yatırılan ve primer NS tanısı konulan 30 çocuğa ilişkin dosyalar retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Araştırma kapsamına alınan 10' u kız, 20' si erkek çocuk olan hasta ailelerinin %77'si kötü sosyo-ekonomik duruma sahipti. Bu hastalarda NS başlangıç yaş ortalaması 5.74 ± 2.96 olarak saptandı. Hastalarda plazma α_2 globulinin %100, plazma β globulinin %94, kan trigliseridlerinin %78, kan kolesterolünün %89 ve kan sedimentasyon hızının %100 oranında arttığı gözlenmiştir. Hastalarda enfeksiyon sıklığı %37, relaps %14, steroide bağımlılık %6 ve steroide direnç %20 oranında bulundu. Milletlerarası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu tanımına uygun olarak 8 (%26) hastaya biopsi endikasyonu kondu.

SONUÇ: NS' lu hastalarda yaklaşımda hastalığın başlangıç yaşı ve enfeksiyonlardan korunmak prognoz belirlemede, biopsi endikasyonunun zamanında konulabilmesi tedavi ve prognoz belirlemede en önemli etken olduğu sonucuna varıldı.

ANAHTAR KELİMELER: Nefrotik sendrom.

SUMMARY

OBJECTIVE: In spite of its rear occurrence, because of its tendency to become a chronicle disease, the variety of complications, and treatment difficulties, Primer Nephrotic Syndrome is a main problem for children of 2-8 years age. The main aim of this study is to investigate Nephrotic Syndrome (NS) cases who had been followed in our clinic.

MATERIAL AND METHODS: In this study, retrospectively are examined records of 30 patients who have been admitted in the First Children Clinic of Şişli Etfal Hospital between 1990-1994 with primary NS diagnosis.

RESULTS: The patients included 10 girls and 20 boys, with 77% of families having bad socio-economic status. The beginning age mean of NS among the patients was found as 5.74 ± 2.96 years. Laboratory findings of the patients revealed the following increases: for plasma α_2 globulin %100, for plasma β globulin 94%, for blood triglyceride 78%, for blood cholesterol 89%, and for the speed of blood sedimentation 100%. It was found that, the frequency of patient infection was 37%, relaps 14%, steroid dependency 6% and steroid resistance 19%. Eight (26%) patients have biopsy indication in accordance with the definition of the International Study of Kidney Disease in Children.

CONCLUSION: The findings of the study revealed that the beginning age of NS and susceptibility to infection are important factors in the prognosis. Timing of the biopsy is also importans for the treatment and prognosis.

KEY WORDS: Nephrotic Syndrome.

Yazışma Adresi:

Dr. Güner Karatekin
Şişli Etfal Hastanesi, 1. Çocuk Kliniği

GİRİŞ

Primer nefrotik sendromun (NS) yıllık sıklığı 16 yaş altı 7/100.000'dir. Sık görülmemesine rağmen, kronikleşme eğilimi, komplikasyonların çeşitliliği, tedavisindeki güçlükler nedeniyle 2-8 yaş grubundaki çocukların önemli sorunlarından birisidir.

Çeşitli etmenler açısından bakıldığında, hastalığın düşük sosyo-ekonomik sınıflarda daha sık görüldüğü bildirilmiş, hastalığın ırklara ve çevresel faktörlere göre de değişim gösterdiği gözlenmiştir (1, 2, 3).

Nefrotik sendromun tedavisi ve bakımı konusunda çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Kortikoterapi kürlerinin dozu ve süresi, sitostatik kullanımı, relaps sırasında penisilin profilaksisi, ödem tedavisinde diuretik ve hüman albumin kullanılması, pneumokok aşısı kullanımı gibi karşıt fikirlerin tartışıldığı konulardır.

Ülkemizde de primer NS ile sosyo-ekonomik koşullar arasındaki ilişki araştırılmalı, poliklinik şartlarında NS açısından anlamlı proteinurinin ve böbrek biopsisi endikasyonlarının değerlendirilmesi fikir birliğiyle kabul edilmelidir.

Altında yatan çok çeşitli patolojilere göre farklı prognozlar gösteren, ilerleyici böbrek yetmezliği, ağır bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık, ağır tromboembolik olaylar, aterosklerotik kalp hastalığı gibi birçok risk taşıyan, tedavisi güçlüklerle dolu olan bu sendromu erken dönemde tanıyarak koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 1990-94 yılları arasında ŞEH 1. Çocuk servisinde yatırılarak izlenmiş 30 çocukluk çağı primer nefrotik sendrom hastasına ait dosyalar retrospektif olarak incelendi. Nefrotik proteinuri için alt sınır 24 saatlik idrarda $40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ ya da günde 2 gr/m^2 seviyesi alındı. 24 saatlik idrarın toplanamadığı durumlarda semikantitatif bir yöntemle sabah idrarında protein/kreatinin oranının 0.2'yi geçmesi anlamlı proteinuri olarak kaydedildi. Hipoalbuminemi için 2.5 gr/dl altındaki plazma albumin değerleri, hiperlipidemi için total kolesterolün 210 mg/dl , total lipidin 1000 mg/dl ve trigleseridlerin 150 mg/dl üzerinde olması kriter alındı. Nefrotik ödem için kolay ve derin gode bırakması, yumuşak ve soluk olması niteliğine bakıldı. Hastaların sosyoekonomik durum değerlendirmesinde dosyalarda "sosyoekonomik durum" bölümünde yazılı iyi-orta-kötü nitelemeleri alınırken yaşadığı yerin niteliği de değerlendirildi. Hastalarımızın inisiyal tedavisinde (ilk yatışta verilen tedavi) ve relapslarında kortikoterapi için; 4 haftalık $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ ya da 2 mg/kg max 80 mg/gün 4×1 'lik eşit dozlarda prednizolon ağızdan uygulandı. Devamında 15 günlük basamaklar halinde (sırasıyla 45, 30, 20, 10 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ aşırı sabahları tek doz) azaltma

dozuna geçildi. Hastalarımızın sınıflaması ISKDC'nin (6) (Milletlerarası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu) tanımlarına uygun olarak tam remisyona, sık relapslı, steroid bağımlı, steroidle dirençli şekilde yapıldı.

Hastalarımızda belirtilen özellikleri taşıyanlara tanıya yönelik biyopsi endikasyonu kondu:

1. Başlangıç yaşı bir yaştan altı ve on yaş üstü olan NS-lar,
2. Geçmişinde remisyona girmemiş uzun süreli proteinurisi olanlar,
3. Persistan proteinurisi ve masif hematürisi birlikte olanlar,
4. Perzistan proteinurisi ve uzun süreli azotemi, böbrek yetmezliği olanlar,
5. Persistan hipertansiyonlu nefrotik sendromlar,
6. Selektif olmayan proteinurisi olanlar,
7. NS-a yol açabileceği bilinen sistemik hastalık bulgusu olanlar,
8. C-3 seviyesi düşük bulunan nefrotik sendromlar,
9. Steroid rezistan hastalar.

Steroidle alternatif tedavilerden alkilleyiciler, levamizol, siklosporin A endikasyon konulduğunda kullanılmıştır.

BULGULARIMIZ

Hastalarımızın yaş dağılımı 2-13 yaş arası bulunurken, yaş ortalaması 5 yaş, steroid dirençli 6 hastamızın başlangıç yaş ortalaması ise 8.3 yaş olarak bulundu. Erkek/kız (20/10) oranı 2 bulundu. 23 (%77) hastamızın sosyoekonomik koşulları "kötü" olarak bulundu. Ayrıntılı incelemede ailelerin tümünün köy kökenli ya da gecekonduya yaşamakta olduğu, çoğunun ebeveynlerinin sadece ilkököl mezunu oldukları anlaşıldı. Ödem dağılımı açısından %50 hastada anazarka tarzında ödem rastlandı. Relaps ve anazarka tarzında ödemle başvuran hastalarımızın ayaktan rutin takiplerini yaptırmadıkları saptandı. İlk saptanış ya da relapsı takiben yatırılan hastaların laboratuvar bulgularının bazıları Tablo 1'de verildi.

Hastalarımızın tedavisinde karşılaştığımız en sık komplikasyon 11 (%37) hastada görülmesi ile enfeksiyonlardı. Enfeksiyonlar arasında da ağır sinobron-

PARAMETRE	Düşük seviye n (%)	Normal sınırdaki n (%)	Yüksek seviye n (%)
Plazma α_2 globulin	—	—	16 (%100)
Plazma β globulin	1 (6)	—	15 (%94)
Kan kolesterol	—	3 (%11)	28 (%89)
Saatlik eritrosit sedimentasyon hızı	—	—	30 (%100)
Na	relapsta 3 (%14)	relapsta 18 (%86) remisyonda 3 (%100)	—
K	relapsta 2 (%9) remisyonda 1 (%33)	relapsta 12 (%57) remisyonda 2 (%67)	relapsta 1 (%4)
Ca	relapsta 20 (%96)	relapsta 1 (%4) remisyonda 3 (%10)	—

Tablo 1: Hastalarımızın Laboratuvar Bulguları

şial enfeksiyonlar 5 (%17) olgu ile birinci sıradaydı. 3 (%0) hastada ağır idrar yolu enfeksiyonuna, 5 (%17) hastada barsak parazitozlarına, 2 (%6) hastada akciğer tuberkulozuna, bir hastada bakteriyel peritonite rastlandı. Bir hastamızda hidrotoraksa bağlı solunum güçlüğüne, bir hastamızda hipokalsemiye bağlı tetaniye, bir hastada albumin tedavisi sırasında gelişen dolaşım yüklenmesine rastlandı. Şok, trombotik komplikasyon ve ölüme rastlanmadı. Steroide cevaplı hastalarımızda steroide cevap ortalaması 12 ± 0.5 günde alındı. Sık relaps 4 (%14) hastada görülürken, steroide bağımlılık 2 (%6) ve steroide direnç 6 (%20) hastada görüldü. Daha önce belirtilen biopsi kriterleri ışığında 8 (%26) hastamıza biopsi endikasyonu kondu. Başlangıç, nüks ve enfeksiyonlar sebebiyle yatırılan hastalarımızın ortalama yatış süresi 28 gün ve izlendikleri yıllar boyunca ortalama yatış sayıları 2.5 kez olarak saptandı.

İRDELEME

Başlangıç, relaps ve enfeksiyonlar sebebiyle izlediğimiz nefrotik sendrom hastalarımızın tümünde tanıma uygun olarak 2 gr/m²/24 saat üzerinde proteinüri, 2.5 gr. altında plazma albumin seviyesi ve nefrotik tipte ödem vardı. Bu albumin seviyesi ISKDC (4) tarafından da önerilen seviyedir. Literatürde anlamlı proteinüri için birçok tanım yapılmışsa da bu konuda karışıklık mevcuttur. Rutin poliklinik çalışmaları için kantitatif metodlar pratik değildir. Kalitatif olarak dipstik ve semikantitatif olarak da sabah idrarında protein/kreatinin oranının ≥ 0.2 olması kullanılabilir (5).

Hastalarımız arasında erkek/kız oranının 2/1 olması literatürdeki MCNS (Minimal değişim gösteren nefrotik sendrom) cinsiyet dağılımına benzemektedir. Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada bu oran yine erkekler lehine 3/2 olarak bulunmuştur (6).

Hastalarımızın nefrotik sendrom yaşı ortalaması 5.5 ± 2.9 bulunmuştur. Literatürde MCNS başlangıç yaşı için saptanan 2.5 yaşa (6) karşılık hastalarımız arasında daha kötü prognozlu patolojilere sahip hastalarımızın olması, bizim grubumuzun yaş ortalamasını yükseltmiştir.

Sosyoekonomik durum ve gelir seviyeleri açısından hastalarımızın 33'ünün (%77) "kötü" durumdaki ailelerden gelmeleri etiyojide enfeksiyonlar, beslenme gibi etkenlerin var olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgularımız hastalığın düşük sosyoekonomik seviyeli ailelerde daha sık görüldüğünü ileri süren yayınlarla uygunluk göstermektedir (3). Servisimizde genelde nefrotik dışı hastalarımızın sosyoekonomik durumu orta-kötü olan ailelerden gelmeleri olması bu konuda daha detaylı çalışmaya gerek vardır.

Hastalarımızın laboratuvar tetkiklerinde klasik literatüre uygun şekilde relap sırasında α_2 ve β globulinde artış, 210 mg/dl üzerinde total kolesterol seviyeleri, hipokalsemi ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızları saptanmıştır. Hiperlipidemi ve hipoalbuminemi de literatürle desteklenen (6) bir korelasyon göze çarpmıştır. MCNS da hiperlipideminin gerçek prevalansının belirlenmesi zor olmakla birlikte, bu değer %55 (6) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hiperkolesteremi 28 (%89) olgumuzda bulunmuştur.

Serum elektrolit seviyeleri incelendiğinde hipokalsemi en belirgin özellik olarak karşımıza çıkmıştır. Literatüre uygun olarak relaps sırasındaki hastalarımızın %95'inde hipokalsemi izlenmiştir. Eski yayınlarda hipokalsemi, proteine bağlı dolaşan kalsiyumun hipoproteinemi sonucu azalmasına bağlanırken (7), son yıllarda bu hastalarda iyonize kalsiyumun düşük olduğu gösterilmiştir (8).

Hastalarımızın serum K ve Na seviyelerinde, literatürde belirtildiğinin aksine anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Hastalarımızın eritrosit sedimentasyon hızı değerlerinin nefrotik sendromun ilk çıkışında ve de relapslarda da, altta yatan histopatolojiden bağımsız olarak %100 oranında yüksek bulunması literatürle de uyumludur (9). IgG seviyelerinde izlediğimiz düşüş de eritrosit sedimentasyon hızı yükseldiği gibi sadık bir bulgu olarak saptanmıştır. Hastalarımızın klinik sınıflamasına gelince, sık relapslılık açısından %50'lere varan yabancı literatüre kıyasla daha düşük, steroide bağımlılığı açısından %20'lik yabancı serilere (10) kıyasla çok daha düşük sayılar elde ettik. Çalışmamızda hasta sayısının 30 kişi ile sınırlı olması şüphesiz istatistik anlamlılığı azaltmakla birlikte yetersiz hasta kooperasyonu, düzenli izlenme, epikrizis başvuru, hastaların yetersiz bilgilendirilmeleri gibi sorunlar da sınıflamayı güçleştirmiştir.

Literatürde uzun dönem izlenen bazı steroid rezistan hastaların özellikle siklofosamid kullanımından sonra steroide cevap vermeye başladıkları bildirilmiştir (11). Bu nedenle kesin steroid rezistan oranı vermek güçtür. Bizim hastalarımızın 6'sı (%19) steroide rezistan olarak değerlendirilerek, biopsi endikasyonu ile sevk edilmiştir.

2-8 yaş grubundaki NS'luların %77'sinde altta yatan patolojinin MCNS olması (6) ve bunların 8 haftalık steroid tedavisine %53 gibi bir oranda cevap vermesi (4), klinik özelliklerin de farklı bir patolojiyi düşündürmediği vakalarda biopsi yapılmadan kortikoterapiye geçilmesini desteklemektedir.

NS'lu hastalarda yaklaşımda dikkat edilmesi gereken en önemli nokta biopsi endikasyonunun yerinde konulabilmesidir. Tedaviye cevap vermeyen vakalarda klinisyene en iyi yol gösterecek tanı yöntemi biyopsidir. Bu nedenle merkezler arasında kooperasyon kurulmalıdır. Biyopsi endikasyonlarının zamanında ve doğru konulması, hastaların yakın takibi ile steroide cevap veren çocukluk çağı nefrotik sendromlarında sonuçların oldukça yüz güldürücü olduğudur.

KAYNAKLAR

- 1 Coovida HM., Adhikari M. Clinicopatological Features of the Nephrotic Syndrome in South African Children QJH Med. 189; 77-91, 1979.
- 2 Coovida HM., Adhikari M., Hepatitis B "s" end "e3" Antigen Carriage in Childhood Nephrotic Syndrome Prediats Membraneus GN. Anntrop Paediatr. 13 (1): 79-82, 1993.
- 3 Schlesinger ER, Sutz HA, Mosher WE. The Nephrotic Syndrome. Its Incidence end Implications for the Community. Am J. Dis Child. 116: 623-632, 1968.
- 4 International Study of Kidney Disease in Children. The Primary Nephrotic Synd In Children. Identification of Patients with MCNS from Initial Response to Prednisone. J Pediatr. 98: 561-564, 1981.
- 5 Elises JS, Griffiths PD, Hockins MD: Simplified Quantitation of Urinary Protein Excretion in Children. Pediatr Nephrol. 3: 414-419, 1989.
- 6 International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic Send in Children: Prediction of Histopatology from Clinical and Laboratory Characteristics and Time Diagnosis. Kidney Int. 13: 159-165, 1978.
- 7 Salvesen HA, Limder CC. Observations on the Inorganic Bases and Phosphates in Relation to the Protein of Blood and other Body Fluids. J Biol Chem. 58: 617-634, 1973.
- 8 Lim P, Jacob E, Chio LF et al: Serum Ionized Calcium in NS. Quart J Med. 45: 421-426, 1976.
- 9 Schwartz J et al. Less Commonly Recognised Feature of Childhood Nephrotic Synd. Pediatric Clinics of North America. Vol 34, No 3, June 1987; 591-604.
- 10 Koskinies O. Long Term outlook of Primary NS. Arh Dis Child. 57: 544-548, 1982.
- 11 Kaysen GA, Gambertoglio J, Feltds J. Albumin Synthesis, Albuminuria and Hiperlipidemia in Nephrotic Patients. Kidney Int. 31: 1368-1376, 1987.