

83 Nefrotik Sendrom Olgusunda Renal Histopatolojik Bulgular

Mustafa YURTKURAN*
Keriman TINAZTEPE**
Mustafa GÜLLÜLÜ***
Mahmut YAVUZ***
Kamil DİLEK****

ÖZET

Bu çalışmada 1985-1990 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Kliniğinde Nefrotik Sendrom ön tanısı ile tetkik edilen 83 olgu klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak incelenmiştir.

Olgularımızın ortalama proteinürileri 6.1 ± 3.3 gr/gün, serum total proteinleri 5.3 ± 1.2 gr/dl., serum albuminleri 2.2 ± 0.9 gr/dl., serum kolesterol düzeyi de 308 ± 75 mg/dl., kreatinin klerensi ise 65.9 ± 25.8 ml/dk. idi.

Olgularımız renal histopatolojik incelemesinde ise; 27 olguda (% 32) Renal Amiloidozis, 15 olguda (% 18) Membranöz Glomerulonefrit, 9 olguda (% 10) Membranoproliferatif Glomerulonefrit, 7 olguda (% 8) End-Stage Glomerulonefrit, 6 olguda (% 7) Minimal Değişiklik Hastalığı, 5 olguda (% 6) Focal Segmenter

* Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

** Prof. Dr.; Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Uzm. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**** Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Glomeruloskleroz, 5 olguda (% 6) Sistemik Lupus Eritematozus'a bağlı Proliferatif Glomerulonefrit, 4 olguda (% 4) Mezangioproliferatif Glomerulonefrit, 3 olguda (% 3) Rapidly Progressif Glomerulonefrit ve 2 olguda (% 2) Focal Segmenter Proliferatif Glomerulonefrit saptandı.

SUMMARY

Renal Histopathological Findings in 83 Patients with Nephrotic Syndrome

83 patients with nephrotic syndrome who hospitalized in Uludağ University Medical Faculty Nephrology Department between 1985-1990 years were evaluated clinically, in laboratory and histopathologically.

In our cases mean age was 33.6 ± 15 , mean proteinuria was 6.1 ± 3.3 gr/day, mean serum proteins was 5.3 ± 1.2 gr/dl., mean serum albumins was 2.2 ± 0.9 gr/dl. mean serum cholesterol level was 308 ± 75 mg/dl and mean creatinine clearance was 65.9 ± 25.8 ml/min.

In the renal histopathological examination of our cases; renal amyloidosis in 27 (32 %), Membranous Glomerulonephritis in 15 (18 %) Membranoproliferative Glomerulonephritis in 9 (10 %), End-Stage Glomerulonephritis in 7 (8 %), Minimal Change Nephropathy in 6 (7 %), Focal Segmental Glomerulosclerosis in 5 (6 %), Systemic Lupus associated Proliferative Glomerulonephritis in 5 (6 %), Mesangial Proliferative Glomerulonephritis in 4 (5 %), Rapidly Progressive Crescentic Glomerulonephritis in 3 (3 %) and Focal Segmental Proliferative Glomerulonephritis in 2 cases (2 %) were established.

GİRİŞ

Nefrotik sendroma pek çok sebebin neden olduğu bilinmektedir¹. Gerek bölgesel özellikler gerekse seçilen hastaların farklı ilaç gruplarında olmaları nedeni ile nefrotik sendroma yolaçan etyolojik sebeplerin oranlarında da belirgin farklılıklar gözlenebilmektedir²⁻⁵. Bölgemizde Nefrotik Sendromun etyolojik spektrumunu glomerulonefritlerin güncel tasnifine uygun olarak ortaya koyacak çalışmalar pek azdır. Bu nedenle biz de bu retrospektif çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Kliniğinde yatırılarak renal biyopsi yapılan 83 Nefrotik sendromlu vakaya etyolojik açıdan klinik, laboratuvar ve bilhassa histopatolojik özellikleri ile incelemeyi amaçladık.

Enaz üç kez nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri tespit edilen vakalarımızda ödem, serum total protein-albumin, total lipid kolesterol parametreleri dikkate alınarak klinik nefrotik sendrom tanısı konuldu. Bu vakalarda etyolojiye yönelik olarak Nefrotik Sendrom yapabilecek toksik ajanlar, sistemik hastalıklar, maligniteler, enfeksiyon hastalıkları, metabolik ve heredofamilyal hastalıklar düşünülerek ayrıntılı anamnez alınıp, fizik muayene bulguları gözden geçirildi.

Vakaların hematolojik, kan biyokimyası ve idrar analizleri yanında serolojik, immunolojik incelemeleri de dikkatlice araştırıldı.

Histopatolojik inceleme için renal biyopsi yapılmadan önce böbreklerin intravenöz pyelografi, ultrasonografik muayenesi ve kanama testleri yapıp biyopsi için kontrendikasyon olmadığı tespit edildi. Vakalarda renal biyopsi tru-cut biyopsi iğnesi kullanılarak ultrason veya skopi eşliğinde perkütan olarak yapıldı. Alınan biyopsi materyalleri usulüne uygun olarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefropatoloji Bölümüne değerlendirilmek üzere gönderildi. Biyopsi doku örnekleri burada ışık mikroskobu ve bir kısmı da beraberinde immunfloresan mikroskobu ile değerlendirildi.

Diabetik nefropati ve akut poststreptokoksik glomerulonefrite bağlı olarak gelişen nefrotik sendrom nedeniyle başvuran hastalarımızda renal biyopsi yapılmadığımızdan bu vakalar çalışma kapsamına alınmadılar.

BULGULAR

47'si erkek, 36'sı bayan olan vakaların yaşları 10 ile 73 arasında olup ortalama 33.6 ± 15 yıl idi. Ortalama proteinürileri 6.1 ± 3.3 gr/gün, serum total proteinleri 5.3 ± 1.2 gr/dl., serum albuminleri 2.2 ± 0.9 gr/dl., kolesterol düzeyleri 308 ± 75 mg/dl. ve kreatinin klerensleri 65.9 ± 25.8 ml/dk. idi (Tablo: I).

**Tablo: I- Nefrotik Sendromlu Olgularımızın
Klinik ve Laboratuvar Özellikleri**

Yaş Ortalamaları	: 33.6 ± 15
Cinsiyet	: 47 Erkek-36 Kadın
Proteinüri	: 6.1 ± 3.3 gr/gün
Serum Total Proteini	: 5.3 ± 1.2 gr/dl.
Serum Albumini	: 2.2 ± 0.9 gr/dl.
Kreatinin Klerensi	: 65.9 ± 25.8 ml/dk.

Renal histopatolojik incelemede nefrotik sendrom oluşturan glomerulopati tipleri Tablo: II'de sunulmuştur. Tablo: II'de de görüldüğü gibi Amiloidoz % 32 oranı ile nefrotik sendroma en sık neden olan patoloji olup, bunu membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefrit takip etmekte idi.

Tablo: III'de ise nefrotik sendromlu olgularımızda renal amiloidoz nedenleri görülmektedir. Görüldüğü gibi serimizde tüberküloz ve kronik obstruktif akciğer hastalığı sekonder amiloidoza en sık neden oluştururken bunu Romatoid Artrit ve Ankilozan spondilit izlemektedir.

**Tablo: II- Nefrotik Sendromlu Olgularımızın
Renal Histopatolojik Tanıları**

	Olgu Sayısı	%
Amiloidoz	27	% 32.5
Membranöz Glomerulonefrit	15	% 18.0
Membranoproliferatif Glomerulonefrit	9	% 10.8
End-Stage Glomerulonefrit	7	% 8.4
Minimal Değişiklik Hastalığı	5	% 7.2
Fokal Segmenter Glomeruloskleroz	5	% 6.0
Proliferatif Lupus Nefriti	5	% 6.0
Mezengioproliferatif Glomerulonefrit	4	% 4.8
Rapidly Progressif Glomerulonefrit	3	% 3.6
Fokal Segmenter Proliferatif Glomerulonefrit	2	% 2.4

**Tablo: III- Nefrotik Sendromlu Olgularımızda
Renal Amiloidoz Nedenleri**

Tüberküloz (Pulmoner ve Ekstrapulmoner)	% 18.5
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	% 18.5
Romatoid Artrit	% 11.1
Ankilozan Spondilit	% 11.1
Multipl Myeloma	% 7.4
Behçet Hastalığı	% 7.4
F M F	% 3.7
Osteomyelit	% 3.7
Takayashu Hastalığı	% 3.7
Ülseratif Kolit	% 3.7
Skleroderma	% 3.7

TARTIŞMA

Serimizde nefrotik sendroma en sık olarak 27 vaka ile (% 32) amiloidoz etkendi. Batıda yapılan çalışmalarda^{4,6} erişkin nefrotik sendromlularda amiloidoz % 10 oranında saptanırken; yurdumuzda Erzurum Atatürk Üniversitesinin bir çalışmasında nefrotik sendromlu erişkinlerin % 24'ünde amiloidoz saptandı⁷. Ayrıca bu çalışmada vakaların % 14'ünde de biyopsi yapılmamış ve nefrotik sendromun etyolojisi belirlenememişti. Batıdaki çalışmalara göre bir hayli yüksek bulduğumuz amiloidoz oranı, toplumumuzda sıklıkla rastlanan akciğer tüberkülozu, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) ve yurdumuzun birçok bölgesinde yoğun olarak rastlanan Ailevi Akdeniz Atesinin (FMF) çokluğu ile açıklanabilir. Nitekim Tablo: III'de de görüldüğü gibi çalışmamızda da amiloidoz en sık olarak % 18 oranları ile tüberküloz ve KOA'a sekonder olarak gelişmiş, % 11 oranları ile Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit, % 7 oranları ile Multipl Myelom ve Behçet Hastalığı, % 3 oranları ile Osteomyelit, Ülseratif Kolit, Takayasu Has-

talığı ve Skleroderma sebep olmuşlardı. 3 vakada sekonder amiloidoz oluşturacak bir neden yoktu. Amiloidiplemeside yapamadığımız bu vakaların ikisi 47 ve 73 yaşlarında bayan, biri de 17 yaşında erkek hasta idi.

Yurdumuzun diğer bölgelerinde yapılan çalışmalarda Özdemir, İ. ve ark.⁸ 566 vakalık nefrotik sendromlu amiloidoz serisinde, % 38 oranında FMF'e bağlı, % 25 oranında nonklasifiye, % 18 oranında sekonder ve % 16 oranında primer amiloidoz saptarken; Hacettepe Üniversitesinde yapılan bir çalışmada⁹ 222 vakalık amiloidoz serisinde % 39 primer, % 61 sekonder amiloidoz saptamışlar ve sekonder amiloidozda da en sık neden olarak FMF'i (% 61) takiben de sırasıyla tüberküloz ve bronşektaziye tesbit etmişlerdir. Çukurova Üniversitemizde ise Akoğlu, E. ve ark.¹⁰ 139 vakalık serilerinde % 23 primer, % 21.6 FMF'e bağlı amiloidoz saptarken sekonder amiloidoz vakaların % 60'ında tüberkülozu sebep olarak rapor etmişlerdir.

Araştırmamızda 2. sıklıkta 15 vaka ile (% 18) Membranöz glomerulonefrit (MGN) saptadık. Bu 15 vakanın yalnız 2'sinde nefrotik sendrom başlamadan önce hepatit hikayesi mevcut olup "Hepatit B Surface Antigen"leri de pozitif. Diğer 13 vakada sekonder membranöz glomerulonefrit oluşturacak bir neden yoktu. Bu vakaların yaş ortalamaları 36 olup, erkek/kadın oranı da 4/1 gibi bariz olarak erkekler lehindeydi. Gerek yaş, gerekse cins dağılımı klasik bilgiler ve literatür ile uyumluydu¹.

Çoğunluğunu erişkin vakaların oluşturduğu çalışmamızda primer glomerulopatiler içinde en sıklıkla membranöz glomerulonefriti saptadık. Yalnızca primer glomerulopatiler ele alındığında 51 vakanın 15'ini (% 29)'unu MGN oluşturmaktaydı. 428 erişkin primer glomerulopatinin sebep olduğu nefrotik sendromlu hasta üzerinde yapılan çalışmalarda da^{11,12} % 32 oranı ile en sık olarak membranöz glomerulonefrit rapor edilmişti. Öte yandan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde 118 erişkin primer glomerulopatinin neden olduğu nefrotik sendrom vakasının % 9'unu MGN oluşturmuştur¹³. Bu çalışmada endokapiller proliferatif glomerulonefrit vakaları da değerlendirmeye alınmış ve vakaların % 30'unda sebep olarak bulunmuştu. Nefrotik Sendromlu çocuk popülasyonda MGN oranı oldukça düşüktür. 1066 nefrotik sendromlu çocuğu kapsayan uluslararası bir çalışmada MGN % 4 oranında rapor edilmiştir¹⁴. Cameron, J.S. ve ark.⁶ da erişkin tüm nefrotik sendromlularda MGN oranını % 10 olarak bulurken; çocuk popülasyonda % 1 olarak rapor etmişlerdir. Öte yandan Zech P. ve ark.⁴ 60 yaş üstündeki Nefrotik sendromlu hastalarda en sık olarak % 40 oranı ile MGN saptamışlardır.

3. sıklıkta 9 vaka ile (% 10) Membranoproliferatif Glomerulonefrit (MPGN) saptadık. Bu vakalarda sekonder MPGN yapabilecek bir neden olmayıp hepsi de idiopatik, MPGN idi. Yalnızca Nefrotik sendromlu primer glomerulopatiler ele alındığında % 17'sini MPGN oluşturmuştu. Vakalarımızın yaş

ortalamaları 29 olup, erkek/kadın oranı 1.25 idi. Yukarıda bahsedilen 428 vakalık erişkin nefrotik sendrom serisinde MPGN % 5 oranında tespit edilirken^{11,12}; Hacettepe Üniversitesinin çalışmasında % 26¹³, uluslararası bir çalışmada 1066 vakalık çocuk nefrotik sendrom serisinde % 9 olarak rapor edilmiştir¹⁴. Cameron, C.S. ve ark.⁶ tüm proliferatif glomerulonefritleri bir başlık altında toplayarak erişkin nefrotik sendromlularda % 40, çocuk nefrotik sendromlularda % 10 olarak bildirmişlerdir. Zech, P. ve ark.⁴ da yine tüm proliferatif GN beraber değerlendirilerek yaşlı popülasyonda % 13 olarak bildirmişlerdir.

Araştırmamızda 6 vakada (% 7) Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH) mevcuttu. Primer glomerulopatilerin sebep olduğu nefrotik sendromluların % 11'ini oluşturan bu vakaların yaş ortalaması 15 olup tüm nefrotik sendromluların yaş ortalamasına göre belirgin olarak düşüktü. Bu durumda literatür verileri ve klasik bilgilerimizle uyumluydu. Zira 1066 nefrotik sendromlu çocukta MDH % 66 oranında bulunurken¹⁴; 428 nefrotik sendromlu erişkinde % 21^{11,12} bulunmuştur, Hacettepe Üniversitesinin erişkin grubunda ise % 7 olarak rapor edilmiştir. Cameron J.S. ve ark.⁶ da nefrotik sendromlu çocuk serilerinde % 85 oranında tesbit ettikleri MDH'nı erişkinlerde % 30 oranında saptamışlardır. Zech ve ark.⁴ ise 60 yaş üzerindeki nefrotik sendromlularda MGN den sonra ikinci sıklıkta % 25 oranı ile MDH tesbit etmişlerdir.

Çalışmamızda 5 vakada (% 6) idiopatik fokal glomeruloskleroz (FGS) saptadık. Bunlar Nefrotik sendromlu glomerulopatilerin % 10'unu teşkil ediyordu. Hacettepe Üniversitesinin çalışmasında FGS % 33 oranı ile erişkin nefrotik sendromlularda en sık gözlenen primer glomerulonefrit iken¹³; 1066 vakalık çocuk¹⁴ ve 428 vakalık erişkin nefrotik sendromluda FGS % 8 oranlarında tesbit edilmiştir^{11,12}.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) kliniği olan ve nefrotik sendromla seyreden 5 vakada da (% 6) proliferatif tipte lupus nefriti saptadık. Bizim araştırmamızdaki gibi tüm primer ve sekonder glomerulopatilere bağlı nefrotik sendromluların oranlarını araştıran Cameron, J.S. ve ark.⁶ bu oranı % 7 olarak rapor etmişlerdi. Zech, P. ve ark.⁴ ise yaşlı nefrotik sendromlularda bu oranı % 4 olarak bulmuşlardır.

4 vakada (% 4) mesangioproliferatif glomerulonefrit (Mes. P.G.N.) saptadık. Primer glomerulopatili nefrotik sendromlular içinde % 7'sini Mes. P.G.N. vakaları oluşturuyordu. Immunfloreson çalışmada yapılan bu vakaların birinde IgA nefropatisi gözlenmişti. Genelde hematüri veya hematüri-proteinüri sendromuyla seyreden IgA nefropatisi bu vakada nefrotik sendrom tablosu ile karşımıza çıkmıştır. Çocuk nefrotik sendromlularda Mes. P.G.N.'in oranı % 3 olarak rapor edilirken¹⁴, erişkin nefrotik sendromlularda % 2 oranında bildirilmiştir^{11,12}. Ancak Hacettepe Üniversitesinin çalışmasında erişkin nefrotik sendromlarda % 10 oranında olduğu rapor edilmiştir¹³.

3 vakada klinik olarak "Rapidly Progressif Glomerulonefrit" mevcut olup bunların renal histopatolojilerinde fibroepitelyal kresentik tipte glomerulonefrit saptandı. Bu 3 vakada da kresentik glomerulonefrit oluşturacak bir neden olmadığından idiopatik tipte kresentik glomerulonefrit vakaları olarak kabul edildiler.

2 vakada (% 2) idiopatik fokal segmenter proliferatif glomerulonefrit saptanan araştırmamızda 7 vakanın renal biyopsileri end-stage glomerulonefrit tablosu gösterdiğinden tiplendirilmeleri mümkün olmadı. Ancak bu vakaların tümünde de sekonder glomerulonefrite yol açacak bir sebep olmadığından primer glomerulonefritlerin end-stage dönemi olarak düşünüldüler.

Sonuç olarak çalışmamızda; nefrotik sendromlu vakalarımızın büyük bir bölümünde (% 32) renal amiloidoz saptadık.

Renal amiloidoz nedeni olarak tüberküloz, kronik obstrüktif hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit ilk sırayı alan hastalıklardı.

Nefrotik sendroma yol açan primer glomerulopatiler içinde de en sıklıkla membranöz, takibende membranoproliferatif glomerulonefriti saptadık.

KAYNAKLAR

1. GLASSOCK, R.J.: Glomerular Diseases: Textbook of Nephrology (ed. Massry, S.G., Glassock, R.J.) Vol. 1, Second Edition, Williams and Wilkins, Baltimore, Hong Kong, London, Sydney, 1989: p. 601-605.
2. QUEIROZ, F.P., BRITO, E., MARTINELLI, R.: Influence of Regional Factors in the Distribution of the Histologic Patterns of Glomerulopathies in the Nephrotic Syndrome. Nephron 14:466-470, 1975.
3. MOORTHY, A.V., ZIMMERMAN, S.W.: Renal Disease in the Elderly: Clinicopathology. Analysis of Renal Disease in 115 Elderly Patients. Clin. Nephrol. 14 (5), 223-229, 1980.
4. ZECH, P., COLON, S., POINTET, P.H., DETEIX, P., LABEENW, M., LEITIENNE, P.H.: The Nephrotic Syndrome in adults aged over 60: Etiology, Evolution and Treatment of 76 Cases. Clin. Nephrol. 18 (5), 232-236, 1982.
5. New Zealand Glomerulonephritis Study Group, The New Zealand. Glomerulonephritis Study: Introductory Report, Clin. Nephrol, Vol. 31(5):239-246, 1989.
6. CAMERON, J.S.: Nephrotic Syndrome. Brit. Med. J. iv: 350, 1970.
7. AKÇAY, G., SELÇUK, Y., SAN, A.: Doğu Anadolu Bölgesinde Nefrotik Sendrom Etiyolojisi, VIII. Nefroloji Kongresi Özet Kitapçığı. İstanbul 1991, s. 91.

8. ÖZDEMİR, A.İ., ÖZDEMİR, F.N., ÖZDEMİR, O.G.: Türkiye'deki Böbrek Amiloidozisinin Değerlendirilmesi, VIII. Nefroloji Kongresi Özet Kitapçığı, İstanbul 1991, s. 26.
9. ARIK, N., TAŞDEMİR, I., ÖZYILKAN, Ö., ARINSOY, T., YASAVUL, Ü., TURGAN, Ç., EROL, A., ÇAĞLAR, Ş.: 222 Renal Amiloidozis Vakasında Klinik ve Laboratuvar Özellikler, VI. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi Özet Kitapçığı, Antalya, 1989, s. 42.
10. AKOĞLU, E., BAŞLAMIŞLI, F., DEMİRTAŞ, M., SAĞLIKEŞ, Y., GÜRÇAY, A.A.: Çukurova Bölgesinde Görülen Amiloidozis Olgularının Klinik Değerlendirilmesi. V. Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi, Adana, 1988, s. 36.
11. GLASSOCK, R.J.: The Nephrotic Syndrome, Hosp. Pract. 1979, 14:105.
12. HABİB, R., LEVEY, M., GUBLER, M.C.: Clinicopathologic Correlation in the Nephrotic Syndrome, Pediatricion 1979, 8:325.
13. YASAVUL, Ü., TURGAN, Ç., ÇAĞLAR, Ş.: Glomeruler Hastalıklar; Klinik Nefroloji (Ed. Çağlar, S.), Medial Yayınları, Ankara, 1986, s. 176.

Doç. Dr. Mustafa YURTKURAN
Uludağ. Üniv. Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı Başkanı
BURSA