

Sık Atak ve Steroide Bağımlı Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Levamizol Deneyimi

Experience with Levamisole in Children with Frequently Relapsing and Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome

Yılmaz TABEL

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Malatya

Başvuru tarihi / Submitted: 15.01.2008 Kabul tarihi / Accepted: 13.02.2008

Bu çalışmada çocukluk çağının sık ataklı ve/veya steroid bağımlı idiopatik nefrotik sendromunda levamizol deneyimimizi sunmayı amaçladık. Çocukluk çağı idiopatik nefrotik sendromunun klasik tedavisi steroiddir. İlk tedaviye yaklaşık %90 yanıt alınmasına rağmen, %80-90 oranında tekrarlama ve bunlarında %25-45'inde sık tekrarlama görülmektedir. Sık ataklıların da yaklaşık yarısı steroide bağımlı hale gelmektedir. Sık atak ve bağımlı çocuklar steroid toksisite riski taşımaktadır. Günümüzde steroid tedavisi başarısız olduğunda ve/veya toksisite gözlendiğinde kullanılan levamizol ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Bu bilgiler ışığında sık ataklı üç ve bağımlı iki nefrotik sendrom hastamızda altı ay süreyle levamizol kullandık. Yanıt alamadığımız sık ataklı bir hasta dışındaki diğer hastalarımızda atak sayısı ve kümülatif steroid dozunda anlamlı azalma saptadık. Sonuç olarak, sık atak ve bağımlı nefrotik sendromda yan etkileri az, ucuz ve etkin olan levamizolun kullanılması ile hastalarda hem remisyon oranı ve süresinin artacağını ve hem de diğer immünsüpresiflerin olumsuz etkilerinden korunabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Çocuk; steroid bağımlı nefrotik sendrom; levamizol; sık atak.

In this manuscript; we aimed to report our experience with levamisole in frequently relapsing and/or steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome of childhood. Classical treatment option of idiopathic nephrotic syndrome of childhood is steroid. Although 90% of patients respond to steroid treatment, 80-90% of patients relapse during follow-up and 25-45% of patients become frequent relapser, half of which progresses to steroid-dependent. Steroid-dependent and frequent relapser children are under risk of steroid toxicity. Successful treatment with levamisole is reported in the current literature, when steroids fail and/or toxicity occurs. According to these findings, we treated three frequent relapser and two steroid-dependent nephrotic syndrome patients with levamisole for six months. Other than one of the frequent relapsers who did not respond, number of the attacks and cumulative steroid dosage significantly decreased in all. As a result; we think that using cheap and effective levamisole with less adverse effects in frequent relapser and steroid-dependent nephrotic syndrome increases the remission rate and duration, and also prevents the adverse effects of other immunosuppressives.

Key Words: Child; steroid-dependent nephrotic syndrome; levamisole; frequently relapsing.

Nefrotik sendrom (NS), masif proteinürü, ödem, hipoproteinemi ve hiperlipidemi ile karakterize, çocuklarda en sık görülen kronik

glomerüler hastalığıdır. Çocuklarda NS insidansı yaklaşık 100 000 çocukta yılda iki ile yedi arasında bildirilmekte ve bunların yaklaşık %80'ini

minimal lezyon hastalığı (MLH) oluşturmaktadır.^[1] İdiopatik NS steroide verdiği yanıtla göre yanıtlı (SYNS) ve dirençli (SDNS) olmak üzere iki gruba ayrılır. Tipik olarak SYNS %80-90 oranında yinelemelerle seyreder. Bu yinelemeler yaklaşık %25-43 olguda da sık olmakta ve bu hastaların da yaklaşık yarısı steroide bağımlı hale gelmektedir.^[2]

Günümüzde idiopatik NS'nin prognozunu genetik, çevresel ve epidemiyolojik birçok faktöre rağmen steroid tedavisine yanıt ya da direncin belirlendiği kabul edilmektedir.^[1] Bu nedenle steroid yanılı, ancak bağımlı veya sık ataklı hastalarda remisyonun devamı amacıyla birçok tedaviler denenmiştir. İdiopatik NS tedavisinde ilk olarak 1980'lerde kullanılmaya başlanılan ve antihelmintik bir ajan olan levamizol aynı zamanda immün stimülan bir ilaçtır ve etkisini T supressör aktiviteyi baskılarak gösterir.^[3] İlacın etkinliğinin yanı sıra yan etkilerinin azlığı ve ucuzluğu da son yıllarda kadar bu grup hastalarda kullanılmasını sağlamıştır.

Bu çalışmada sık ataklı ve bağımlı NS hastalarımızdaki levamizol deneyimimizi sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji ünitemizde izlediğimiz üç sık atak ve iki steroid bağımlı NS hastamızda altı ay süreyle 2.5 mg/kg günaşırı dozda levamizol kullandık. Bu hastaları secerken, o zamana kadar kullanılan total prednizolon dozu ve steroid yan etkileri, daha önceki steroid dışı immün supresif kullanımları araştırıldı. Steroid yan etkileri olmayan ve steroid dışında diğer immün supresifleri kullanmayan bu beş hastamıza 2 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon başlayıp üç gün art arda proteinürü negatif olduktan sonra oral 2.5 mg/kg günaşırı dozunda levamizol ekledik. Bu sırada steroidi aynı dozda günaşırıya geçtik ve daha sonra 15 günde bir azaltarak ortalama altıncı haftada 0.25 mg/kg/günaşırı doza indik ve levamizol tedavisi süresince bu dozda devam ettik. Levamizolun en sık ve ciddi yan etkisi olarak bilinen kemik iliği baskılanması yönüyle ilk üç ay 15 günde bir ve son üç ay ise ayda bir olmak üzere tam kan sayımı yaptıktı.

Hastalardaki sık atak ve bağımlılık tanıları International Study of Kidney Disease Children'in (ISKDC) kriterlerine göre konuldu.^[4] Buna göre, ilk atağı izleyen altı aylık dönemde iki veya herhangi bir yıllık dönemde dört ve daha fazla ataklı hastaları sık atak, steroid tedavisi altında ve azaltılarak kesilme aşamasında veya ilaç kesildikten sonraki 15 gün içerisinde tekrarlayan hastaları da bağımlı olarak değerlendirdik. Bu kriterlere göre tanısını koyup, yukarıdaki protokole göre tedavi uyguladığımız hastalarımızdan ilki yedi yaşında sık ataklı erkek hasta olup altı aylık levamizol tedavisi sırasında atak saptanmazken ilacı kestikten sonraki ilk ayda yeniden atak gelişti. İkinci hasta altı yaşında sık ataklı kız hasta idi ve tedavi periyodu ile birlikte toplam dokuz ay ataksız seyretti. Dört yaşında steroid bağımlı NS olarak kabul edilen üçüncü hasta 18 ay ataksız seyretti. Dördüncü hasta altı yaşında ve sık atak NS hastası idi ve bu hastada levamizol tedavisinin üçüncü ayında relaps gelişti ve siklofosfamid tedavisi başlandı. Beşinci ve son hasta ise sekiz yaşında erkek hasta idi ve steroid bağımlı olarak kabul edildi. Bu hasta ise yaklaşık 12 ay ataksız seyretti. Hastalarımızdan üçüncü dışındaki diğer dördüne inceigne böbrek biyopsisi yapıldı ve tümünde MLH bulguları saptandı. İlginç olarak, sırasıyla 18 ve 12 ay ataksız seyreden üçüncü ve beşinci hastamızda klinik ve laboratuvar ile *Enterobius vermicularis* parazitizi saptadık. Hastalarımızın klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de toplu olarak gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çocuklarda görülen glomerüler hastalıkların en sık görülenlerinden birisi olması, ataklarla seyretmesi ve klasik tedavisinde kullanılan steroidlerin potansiyel yan etkilerinden dolayı idiopatik nefrotik sendromun tedavisi ve uzun dönem izlemi pediatrik nefroloji pratiğinde önemli bir yer edinmiştir. Steroid dirençli hastalarda diğer majör immünsüpresif ajanlarla tedavi kararı kolay verilebilirken, SDNS olan ancak sık ataklı veya bağımlı seyreden hastalarda yan etkileri daha az olan başka tedavi yöntemleri araştırılmıştır. Bu amaçla ilk olarak 1980 yılında Tanpaichitr ve ark.^[5] tarafından denenen

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuar verileri

No	Yaş (yıl)/ Cinsiyet	Klinik tanı	Biyopsi tanısı	Proteinüri (mg/m ² /saat)		Kümülatif steroid dozu (mg/kg)		Ataksız izlem (ay)
				Levamizol öncesi	Levamizol sonrası	Levamizol öncesi	Levamizol sonrası	
1	7/E	Sık atak	MLH	135	11	195	45	6
2	6/K	Sık atak	MLH	104	32	105	45	9
3	4/E	Bağımlı	-	119	4	60	45	18
4	6/E	Sık atak	MLH	100	46	240	30	Yanıt yok
5	8/E	Bağımlı	MLH	136	3	150	45	12

levamizol aslında antihelminтик bir ilaç olmasına rağmen, T süppressör hücreleri baskılıyarak gösterdiği immün stimülasyon etkisi nedeniyle kullanılmıştır. Bu etkinliği yanında yan etkilerinin azlığı ve ucuzluğu da günüümüze kadar bu endikasyonlarda kullanılmasını sağlamıştır.

Nefrotik sendromda levamizol kullanımı ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, randomize-kontrollü çalışmalar daha azdır.^[6-9] Bu kontrollü çalışmaların ve retrospektif çalışmaların ortak bulguları; levamizolun sık atak ve bağımlı hastalarda steroid dozunu ve atak sıklığını azalttığı, remisyon süresini uzattığı ve güvenilir olduğunu doğrudır. Bizim hastalarımızdan yanıt vermeyen dördüncü olgu dışındakilerde protokole göre levamizol sonrasında toplam 45'er mg/kg steroid kullanıldı. Bu protokolden önce ise her bir hastamız ortalama yaklaşık 175 mg/kg steroid kullanmıştık. Benzer şekilde yanıtız olgu dışındaki tüm hastalarda levamizol kullanılan ilk altı ayda atak gözlenmezken, iki hastamızda bu ataksız dönem 12 ve 18 ay bulundu. Daha önce bu konudaki hiçbir çalışmada rastlamadığımız gaitada parazitozun, uzun remisyon sağladığımız iki hastamızda da pozitif olması ilginç bir bulgu idi. Özellikle bölgemiz ve bölge insanının sosyo-ekonomik durumu ve genel toplumdaki parazitoz sıklığı dikkate alındığında bu gözlemezin daha geniş hasta çalışmalarında yapılacak çalışmalarla desteklenebileceğini umuyoruz.

Levamizolun en önemli yan etkisinin kemik iliği depresyonuna bağlı nötropeni ve daha az olarak da gastrointestinal semptomlar olduğu ve tedavi sırasında bu açıdan izlem gerektiği vurgulanmaktadır.^[10] Hastalarımız tedavi peri-

yodu boyunca bu yan etkiler açısından izlendi ve hiçbirinde herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

Sık ataklı ve bağımlı NS'li çocuklarda birçok sorunun yanı sıra uzun süre ilaç kullanımının gerekliliği ve bunun ekonomik zorluğu aileler için çok önemlidir. Bu açıdan değerlendirildiğinde levamizolun bizim hastalarımızda kullandığımıza benzer protokolle 20 kg bir çocukta 2.5 mg/kg günası altı ay kullanımının maliyetinin yaklaşık yılda 20 Amerikan doları olduğu saptanmıştır.^[7] Steroid dışındaki siklofosfamid, siklosporin ve mikofenolat gibi immünsüpresiflere göre diğer avantajlarının yanı sıra ekonomik oluşunun ülkemizdeki NS'li çocuklarda kullanımı için önemli olduğunu vurgulamak gerekmektedir.

Çocukluk çağının idiopatik NS'si sık görülmesi, ataklarla seyretmesi ve en önemlisi tedavi edilemediğinde son dönemde böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilmesi nedeniyle önemli kronik glomerülopatilerdir. En sık görülen tip olan MLH'de sık atak ve bağımlılık gözlenliğinde; yan etkileri az, ucuz ve etkin olan levamizolun kullanılması ile hastalarda hem remisyon oranı ve süresinin artacağını ve hem de diğer immünsüpresiflerin olumsuz etkilerinden korunulabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon W, Niaudet P, editors. Pediatric nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 543-56.
2. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1990;65:1147-50.

3. Bak M, Uysal Ö, Serdaroglu E. Çocukluk çağında steroid bağımlı idiopatik nefrotik sendrom tedavisi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 2006;15:59-65.
4. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1982;101:514-8.
5. Tanphaichitr P, Tanphaichitr D, Sureeratanan J, Chatasingh S. Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J Pediatr* 1980;96:490-3.
6. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet* 1991;337:1555-7.
7. Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G, Abdelkarim M. Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:201-5.
8. Dayal U, Dayal AK, Shastry JC, Raghupathy P. Use of levamisole in maintaining remission in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Nephron* 1994;66:408-12.
9. Rashid HU, Ahmed S, Fatima N, Khanam A. Levamisole in the treatment of steroid dependent or frequent relapsing nephrotic syndrome in children. *Bangladesh Ren J* 1996;15:6-8.
10. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol* 2005;20:10-4.