

İDİOPATİK NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA PNÖMOKOK AŞISININ ENFEKSİYON VE RÖLAPSLARA ETKİSİ

EFFECTS OF PNEUMOCOCCAL VACCINE ON INFECTIONS AND RELAPSES IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Dr. Gülay Demircin, Dr. Ayşe Öner, Dr. Mehmet Bülbül, Dr. Ozlem Erdoğan

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Nefroloji Ünitesi-ANKARA

ÖZET

İdiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda pnömokok aşısının etkinliğini ve bu hastaların takip ve tedavisinde rutin olarak kullanılmasının gerekliliğini araştırmak üzere 18 steroide cevaplı nefrotik sendromlu çocuğa saflaştırılmış pnömokok aşısı (PNEUMO-23) yapıldı ve aşı sonrası 3 yıl izlendi. Kontrol grubu olarak alınan 20 steroide cevaplı nefrotik sendromlu çocuk ise aynı süre içinde aşı yapılmadan izlendi. Çalışma grubunda aşı sonrası rölaps sıklığı 1 / 19.1 hasta ayı, kontrol grubunda ise 1/16 hasta ayı olarak bulundu ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Çalışma grubunda rölapslardaki enfeksiyon oranı % 62.5, kontrol grubunda % 55.5 olarak bulundu ve arada anlamlı fark tesbit edildi ($p < 0.01$). Aşı öncesi izlem süresi bir yılın üzerinde olan 13 hastanın rölaps sıklığında aşı sonrası $1/13.3 \pm 1 / 57.14$ hasta ayı kadar düşüş olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$). Çalışma grubunda aşı öncesi ve sonrası rölapslardaki enfeksiyon oranında ise anlamlı düşme görüldü ($p < 0.001$). Sonuç olarak pnömokok aşısının nefrotik sendromlu çocuklarda rölaps sıklığını ve enfeksiyon oranını azalttığı gösterilerek bu çocukların rutin olarak aşılanmasının yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik sendrom, Pnömo-
kok aşısı, Enfeksiyon, Rölaps

GİRİŞ

İdiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda gelişen enfeksiyonlar özellikle antibiyotiklerin kullanım alanına girmesinden önceki dönemlerde önemli bir mortalite nedeni oluşturmaktaydı (1). Etkili antibiyotiklerin kullanımı ve steroid tedavisi ile kısa zamanda remisyona sağlanması bu hastalığı fatal seyirli enfeksiyonların insidansını düşürmüştür (2). Ancak günümüzde de bu çocuklar gerek kendi hastalıklarının gerekse kullanılan immünsüpresif

SUMMARY

Eighteen steroid-responsive children with nephrotic syndrome were vaccinated with pneumococcal vaccine (PNEUMO-23) in order to investigate the effectiveness and necessity of this vaccine and they were followed up for three years. Twenty steroid-responsive children with nephrotic syndrome were also followed up for the same period without vaccination as a control group. Relaps rate in the study group after vaccination was 1 / 19.1 patient months, while it was 1/16 patient months in the control group, and a significant difference was found between them ($p < 0.05$). Infection rate of relapses was also significantly lower in the study group (62.5 %) than the control group (55.5 %) ($p < 0.01$). Thirteen patients whose follow-up period was more than one year before vaccination showed a significant decrease in relaps rate after vaccination which was found to be $1 / 13.3 \pm 1 / 57.14$ patient months ($p < 0.01$). Infection rates of relapses in the study group also decreased after vaccination ($p < 0.001$). This study showed that pneumococcal vaccination decreased the frequency of relapses and infection rate in children with nephrotic syndrome and it is concluded that routine vaccination of these patients would be of benefit.

Key Words: Nephrotic syndrome, Pneumococ-
cal vaccine, Infection, Relaps

ilaçların etkisiyle enfeksiyonlara hassastırlar ve etkenlerin başında streptokokus pnömonia gibi kapsüllü mikroorganizmalar gelmektedir (3).

Enfeksiyonlar nefrotik sendromlu çocuklarda kliniği ağırlaştırmakta, remisyona girmeyi geciktirmekte ve rölapslara neden olmaktadır (4). Bu nedenle enfeksiyonların etkili tedavilerinin yanısıra önlenmesi de önem kazanmaktadır. Son yıllarda bu amaçla birçok ülkede profilaktik tedavide pnömokok aşısı rutin olarak uygulanmaktadır (5). Ülkemizde ise

bu aşı uygulama sahasına yeni girmeye başlamıştır ve nefrotik sendromlu hastaların takibinde rutin olarak yapılmamaktadır.

Bu çalışmamızda ülkemiz şartlarında idiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda pnömokok aşısının etkinliğini ve bu hastaların takip ve tedavisinde rutin olarak kullanılmasının gerekliliğini araştırmak üzere bir grup hastaya pnömokok aşısı uygulanarak uzun süreli ve karşılaştırmalı takip yapıldı.

HASTALAR VE METOD

Ocak 1993 ile Aralık 1996 arasında yaş ortalaması 3.27 + 2.19 yaş (1-9 yaş) olan 11 erkek, 7 kız toplam 18 steroide cevaplı nefrotik sendromlu hasta çalışmaya alındı. Hastalar ortalama 1.36 ± 0.48 yıldır (3 ay - 3 yıl) takipteydiler. Çalışma sırasında tüm hastalar klinik ve laboratuvar olarak remisyonda olup herhangi bir immünsüpresif tedavi almıyorlardı. Hastalar arasında tedavi farklılığı olmaması için herhangi bir nedenle steroid dışında immünsüpresif ilaç tedavisi kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alman tüm hastalara 0.5 ml Pasteur Merieux firmasının PNEUMO 23 isimli saflaştırılmış pnömokok aşısı intramüsküler olarak yapıldı. Tüm hastalar üç yıl boyunca enfeksiyon ve rölaps yönünden izlendi.

Aynı süre içinde, yaş ortalaması 4.3 ± 3.33 yaş (1-14 yaş) ve ortalama izlem süresi 1.8 ± 1.45 yıl (30 ay - 5 yıl) olan 10 erkek, 10 kız toplam 20 idiopatik nefrotik sendromlu hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı ve aşı yapılmadan üç yıl süre ile enfeksiyon ve rölaps yönünden izlendi.

Aşı yapılan hastalardaki rölaps sıklığı ve rölaps-enfeksiyon ilişkisi hem kendi içlerinde aşı öncesi ve sonrası dönemlerde hem de kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İstatistiksel yöntem olarak eşler arası farkın önem testi, yüzdeler arası farkın önem testi ve varyans analizi metodları kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alman 18 hastanın aşı öncesi toplam takip süresi 234 hasta ayı olup 12 hasta en az bir kez rölaps atağı geçirmişti. Total rölaps sayısı 24, rölaps sıklığı ise 1 / 9.75 hasta ayı olarak bulundu. Aşı sonrası hastaların toplam takip süresi 648 hasta ayı, toplam rölaps sayısı 34, rölaps sıklığı 1 / 19.1 hasta ayı olarak saptandı. Aşı öncesi takip süresi bir yıl üzerinde olan 13 hastanın aşı öncesi ve sonrası dönemlerdeki rölaps sıklığı karşılaştırıldı (Tablo 1) ve aşı sonrası

rölaps sıklığında 1 / 13.3 + 1 / 57.14 hasta ayı düşüş saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.01).

Tablo 1: Aşı öncesi takip süresi 1 yıl üzerinde olan 13 hastada aşının rölaps sıklığı üzerine etkisi

	AŞI ÖNCESİ	AŞI SONRASI
İZLEM SÜRESİ (hasta ayı)	234 ay	468 ay
TOTAL ROLAPS SAYISI	24	24
ROLAPS SIKLIĞI* (1 / hasta ayı)	1/9.75 ay	1 /19.5 ay

*p<0.001

Kontrol grubunun çalışma başladıktan sonraki toplam izlem süresi 720 hasta ayı, total rölaps sayısı 45 ve rölaps hızı 1/16 hasta ayı olarak bulundu. **Tablo 2'** de gösterildiği gibi aşı uygulanan 18 hastanın aşı sonrası rölaps sıklığı kontrol grubunun rölaps sıklığı ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05).

Tablo 2: Çalışma grubunun aşı sonrası rölaps sıklığı ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	ROLAPS SAYISI	RÖLAPS SIKLIĞI* (1/hasta ayı)
ÇALIŞMA GRUBU (n:18)	34	1/19.1
KONTROL (n: 20)	45	1/16

*p < 0.05

Tablo 3'de görüldüğü gibi çalışma grubunda aşı öncesi gelişen 24 rölapsın 15'i (%62.5) enfeksiyonla birlikteyken aşı sonrası bu oranda (% 41.2) anlamlı düşme saptandı (p < 0.001). Her iki dönemde en sık görülen enfeksiyonlar solunum yolları enfeksiyonları olup bunu üriner sistem enfeksiyonu ve peritonit izlemekteydi. Aşı sonrası rölapslardaki enfeksiyon oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise kontrol grubundaki enfeksiyon oranı (%55.5) anlamlı olarak yüksek bulundu (p < 0.01).

Tablo 3: Çalışma ve hasta grupları arasında rölapslardaki enfeksiyon oranının karşılaştırılması

RÖLAPSLARDA ENFEKSİYON ORANI (%)

	ÇALIŞMA ÖNCESİ	ÇALIŞMA SONRASI
ÇALIŞMA GRUBU (n:18)	%62.5	%41.2
KONTROL GRUBU (n:20)	-	%55.5

Çalışma grubunda aşı öncesi-aşı sonrası p < 0.001
Çalışma grubunda aşı sonrası-kontrol grubu p<0.01

TARTIŞMA

Çocukluk çağında görülen idiopatik nefrotik sendrom prognozu çok iyi bir hastalıktır (6). Etkili antibiyotiklerin ve steroidlerin kullanımı ile mortalite son yıllarda % 50'lerden % 5'in altına inmiştir (7). Mortalite ve morbiditeyi etkileyen başlıca faktörler ise enfeksiyon ve trombozis gibi gelişen komplikasyonlardır (6,8). Nefrotik sendromlu çocuklarda düşük immünglobulin düzeyleri, yaygın protein eksikliği, defektif opsonizasyon ve splenik disfonksiyon enfeksiyonlara eğilime neden olmaktadır (1,3). Tedavide yaygın olarak kullanılan steroid ve diğer immünoşüpresif ilaçlar ise bu eğilimi artırmaktadır (9,10). Hastaların idrarla Faktör B ve D gibi alternatif kompleman yoluna ait komponentleri kaybetmesi sonucu pnömokok ve E. Coli gibi kapsüllü mikroorganizmaların opsonizasyonunda defekt gelişmektedir (3). Bu nedenle nefrotik sendromlu hastalarda pnömokok başta olmak üzere bu mikroorganizmaların yol açtığı peritonit, selülit, sepsis ve diğer enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir (1,3,11). Nefrotik sendromda pnömokok aşısının etkinliği konusunda değişik çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda pnömokok polisakkarid aşılamasından sonra kontrol gruplarından çok daha düşük titrelerde bağışıklık sağlandığı ve ağır pnömokok enfeksiyonlarının görülebildiği bildirilmektedir (12-14). Buna karşılık diğer çalışmalar pnömokok aşısının tüm hastalara yapılmasını önermektedir (15,16).

Nefrotik sendromlu çocukların aşılama konusunda ortak bir görüş sağlanamamıştır. Bazı çalışmalar nefrotik sendromda aşılama karşı yeterli antikor yanıtının oluşmayacağını ve aşının immünolojik stimulus oluşturarak rölapsa neden olabileceğini gösterirken bazı araştırmacılar steroid tedavisi esnasında bile aşılama karşı yeterli koruma sağlanabileceğini bildirmişlerdir. Bugün için en çok kabul edilen görüş ise canlı virus aşılı dışında diğer aşılamanın uygulanmasında bir sakınca olmadığıdır (17,18). Eduardo (19) ve arkadaşları nefrotik sendromun aktif döneminde uygulanan pnömokok polisakkarid antijenine karşı immünglobulin (Ig) M cevabının normal olmasına karşılık Ig G antikor cevabının düşük olduğunu ve bu dönemde aşılamanın yararının tartışmalı olduğunu öne sürmüşlerdir. Spika ve arkadaşlarının (15) çalışmasında ise steroide dirençli nefrotik sendrom vakalarında yeterli bağışıklık sağlanamazken steroide cevaplı vakalarda

pnömokok aşısından sonra antikor titresinde en az iki kat artış gösterilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada aşılama hastaların remisyonda olduğu ve steroid kullanmadıkları dönemde uyguladık. Hasta grubunun homojen olmasını sağlamak için steroide dirençlilik, steroide bağımlılık veya sık rölaps geçirme nedenleriyle steroid dışında bir immünoşüpresif tedavi alan hastaları çalışmaya almadık.

Bu çalışmada çalışma grubundaki 18 hastanın aşılama sonrası geçirdiği rölaps oranının ve rölapslar sırasındaki enfeksiyon yüzdesinin kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu görüldü. Aşılama öncesi en az bir yıl takip edilmiş olan 13 hastanın da aşılama sonrasında hem rölaps sıklığında hem de rölapslardaki enfeksiyon oranında azalma saptandı. Bu sonuçlar pnömokok aşısının nefrotik sendromda enfeksiyon oranını düşürdüğünü göstermektedir. Ancak hasta grupta aşı öncesi ve sonrası antikor düzeyleri saptanmadığı için kesin olarak sağladığı bağışıklığı göstermek mümkün değildir. Daha önce geçirdikleri sık pnömokok enfeksiyonlarının hastalarda doğal bağışıklık oluşturarak da enfeksiyonların azalmasına neden olduğu düşünülebilir, ancak kontrol grubunda da çalışma başladıktan sonraki izlem döneminde rölapslarda enfeksiyon oranının yüksek bulunması bu etkinin daha çok aşıya bağlı olduğunu telkin etmektedir. Ayrıca çalışma grubunda aşılama sonrası rölaps sıklığının azalmış olması ve kontrol grubuna göre daha az görülmesi de enfeksiyonla rölapsların ilişkisini göstermekte ve pnömokok aşısının rölapsların azalmasına da neden olarak fayda sağladığını düşündürmektedir. Enfeksiyon rölapsı stimüle eden bir faktör olabileceği gibi aynı zamanda rölaps geliştikten sonra hazırlayıcı faktörlerin ortaya çıkması ile oluşan bir komplikasyondur. Sonuçta hem kliniği ağırlaştırmakta, hem de remisyona girmeyi geciktirerek klinik tabloyu olumsuz etkilemektedir (4,8,20). Pnömomokok aşısı ile bu enfeksiyonların azaltılmış olması aşının yararlılığını vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile bağışıklık düzeyini antikor titresi ile gösterememiş olmakla birlikte pnömokok aşısı yapılan nefrotik sendromlu çocuklarda enfeksiyon oranının ve rölaps sıklığının düşmüş olduğunu gösterdik. Enfeksiyonların sosyoekonomik koşullar nedeniyle daha sık görüldüğü ülkemizde, bir enfeksiyonun tedavisi için harcanan para ve işgücü de göz önüne alınacak olursa,

enfeksiyona yatkınlıkları kesin olan nefrotik sendromlu çocuklara rutin olarak pnömokok aşısı uygulamanın doğru olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kelsch RC, Sedman AB. Nephrotic syndrome. *Pediatrics in Review* 1993; 1:30-38.
2. Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33:1184-1202.
3. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kid Dis* 1987; 10:157-171.
4. Öner A, Demircin G, Bülbül M. Çocukluk çağı idiopatik nefrotik sendromlarında rölapslara etki eden faktörler ve prognoz üzerine etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1995; 2:80-85.
5. Melvin T, Bennett W. Management of nephrotic syndrome in childhood. *Drugs* 1991; 42:30-51.
6. Mallick NP. Epidemiology and natural course of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 35 Suppl:S3-S7.
7. Bülbül M, Öner A. Nefrotik sendrom. *Yeni Tıp Dergisi* 1995;12:175-182.
8. Lewis MA, Baildom EM, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Nephrotic syndrome: From toddlers to twenties. *Lancet* 1989; 4: 255-259.
9. Trompeter RS. Immunosuppressive therapy in the nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:194-200.
10. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol* 1991; 35 Suppl 1:8-15.
11. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 1982; 136:732-736.
12. Primack WA, Rosel M, Thirumoorthi MC, Fleischmann LE. Failure of pneumococcal vaccine to prevent streptococcus pneumoniae sepsis in nephrotic children. *Lancet* 1979; 1:1192.
13. Tejani A, Fikrig S, Schiffman G, Gurumurthy K. Persistence of protective pneumococcal antibody following vaccination in patients with the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1984; 4:32-37.
14. Moore DH, Schackelford PG, Robson AM, Rose GM. Recurrent pneumococcal sepsis and defective opsonization after pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in a child with nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1980;96:882-885.
15. Spika JS, Halsey NA, Fish AT, Lum GM, Lauer BA, Schiffman G, Giebink GS. Serum antibody response to pneumococcal vaccine in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1982; 69:219-223.
16. Fikrig SK, Schiffmann G, Phillip JC, Moel DI. Antibody response to capsular polysaccharide vaccine of streptococcus pneumoniae in patients with nephrotic syndrome. *J Infect Dis* 1978; 137:818-821.
17. Schnaper HW. Immunization practices in childhood nephrotic syndrome:a survey of North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:4-6.
18. Steele RW. Current status of vaccines and immunoglobulins for children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:7-10.
19. Garin EH, Baret DJ. Pneumococcal polysaccharide immunization in patients with active nephrotic syndrome. *Nephron* 1988; 50:383-388.
20. Mendoza SA, Tune BM. Management of the difficult nephrotic patient. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42:1459-1468.