

MINIMAL LEZYON NEFROTİK SENDROMDA APOLIPOPROTEİN DEĞİŞİKLİKLERİ

VARIATIONS OF SERUM APOLIPOPROTEIN LEVELS IN MINIMAL LESION NEPHROTIC SYNDROME

Hilal Mocan, Ayşe Aksoy, Alişan Yıldırım

KTÜ Tıp Fakültesi Pediatri ABD, TRABZON

ÖZET

Minimal lezyon nefrotik sendromda (MLNS) relaps döneminde meydana gelen lipid ve apolipoprotein değişikliklerinin remisyon döneminde genellikle düzeldiği gösterilmiştir. Bu prospektif çalışmada MLNS'da plazma lipid ve lipoprotein değişiklikleri incelendi bu amaçla; yaşları 1.5-13 yıl arasında olan, 10'u remisyon, 10'u relaps döneminde toplam 20 MLNS'lu hastanın serum lipoprotein, apolipoprotein A1 (apo A1) ve apolipoprotein B (apo B) düzeyleri ölçüldü. Aynı yaş grubunda 30 vakalılık kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Apo A1 değerleri relapsda, remisyon ve kontrol grubunda normal sınırlarda bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Apo B değerleri relapsta (284.7 ± 93.4 mg/dl), remisyon (79.7 ± 22.2 mg/dl) ve kontrol grubunda (92.1 ± 27 mg/dl) olarak bulundu. Apo B değerleri açısından relaps ile remisyon ve relaps ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık varken ($p<0.05$), remisyon ile kontrol grubu arasında fark yoktu ($p>0.05$). MLNS'lu vakalarımızın relaps döneminde Apo A1 düzeyleri normal, Apo B düzeyleri yüksek olarak bulundu.

Anahtar kelime: Minimal lezyon nefrotik sendrom,

GİRİŞ

Minimal lezyon nefrotik sendrom (MLNS)'lu vakaların %95'inde serum kolesterolü 250 mg/dl'nin üstündedir (1). Ciddi proteinüri ve hipoalbuminemi vakalarda total kolesterol ve LDL yüksekliği ile birlikte trigliserid ve VLDL artışı da gözlenir. Bunun yanı sıra, plazma apolipoprotein değerlerinde de değişiklikler olabilmektedir (2). Yapılan çalışmalarla, NS'un relaps döneminde apolipoproteinlerdeki değişikliklerin remisyon döneminde normale döndüğü gösterilmiştir (1-3).

SUMMARY

Variations in plasma lipids and lipoprotein levels were evaluated during the course of the nephrotic syndrome in 20 children (17 males, 3 females, aged 1,5-13 years). Of these ten were in relapse, ten were in remission. Results were compared to those obtained in a control population of 30 age-matched children. Serum apoprotein A1 (apo A1) levels were increased in children with relapsing nephrotic syndrome compared to controls (mean value of 131.863 mg/dl vs. 11.220 mg/dl) but remained within the normal ranges (115-190 mg/dl). Of the patients in relapse apoprotein B (apo B) levels were measured as higher during the acute phase of the disease (284.7 ± 93.4 mg/dl) and the lowest in remission (79.7 ± 22.2 mg/dl) ($p<0.05$) compared with controls (92.1 ± 27). The difference between apo B levels in remission and control groups was not statistically different.

Key Words: Minimal lesion nephrotic syndrome, Apolipoprotein A1, Apolipoprotein B.

Lipoproteinler dolaşımında lipidleri taşımaktadır. Bu komplekslerin protein içerikleri apolipoprotein olarak adlandırılmaktadır (4). Apo A1 kolesterolün esterifikasyonunu ve HDL'ye transferini sağlayan lesitin kolesterol acil transferazın fizyolojik kofaktörüdür. Apo B ise kandaki temel kolesterol ve trigliserid taşıyıcısı olan LDL'nin proteindir. LDL'ler yapılarındaki apo B vasıtası ile hücre membranlarındaki LDL reseptörlerine bağlanırlar. LDL reseptörleri sinir sistemi ve kan hücreleri dışında bütün dokularda bulunmaktadır (3). LDL plazma kolesterolünün %60-70'ini içermekte ve bunun periferik dokulara taşınmasında rol oynamaktadır (4).

NS'lu hastalarda görülen hiperlipideminin uzun dönemde ateroskleroz riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür (5,6). Son zamanlarda apo A1 ve apo B değerlerinin ateroskleroz riskini göstermede HDL ve LDL'den daha iyi bir indikatör olabileceği ileri sürülmüştür. Düşük apo A ve yüksek apo B değerleri ateroskleroz için yüksek risk göstergesi olarak kabul edilmektedir (5). NS'lu adölesan vakalarda relaps döneminde apo B'nin yükseldiği, apo A1 düzeylerinin azaldığı, bu düzeylerin remisyon döneminde ise normale döndüğü gösterilmiştir (2,5). Bu değişikliklerin prognostik önemi tartışmalıdır.

Son zamanlarda hiperlipideminin oksidatif hasarla apo B zincirinde kırılmalara yol açtığı, buna bağlı olarak değişen LDL'nin karaciğer ve ekstrahepatik dokulardaki reseptörler tarafından tanınmayıp makrofajlardaki çöpçü (scavenger) reseptörleri tarafından alındığı gösterilmiştir (7,8). Bu olayın aterosklerotik plakların gelişmesinde başlatıcı olarak rol oynadığı görüşü ileri sürülmektedir (7,8).

Bu çalışmada MLNS'da relaps ve remisyon dönemindeki lipid ve lipoprotein değişiklikleri incelendi.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Ana Bilim Dalı'nda MLNS tanısı ile takip edilen yaşları 1.5-13 yıl arasında değişen toplam 20 çocukta yapıldı. Benzer yaş grubundan 30 çocuk kontrol grubu olarak alındı. Hastada ödem ve hipotalbüminemi ile birlikte proteinürininin 40 mg/m²saat'in üzerinde olması minimal lezyon nefrotik sendromun tanı kriteri olarak kabul edildi (1). 2 mg/kg veya 60 mg/m² prednizolon ile proteinürininin 8 haftadan daha uzun süre proteinürininin düzelmemesi steroide direnç olarak kabul edildi (1).

Relaps Grubu: 1.5-7.5 yaşında (4.7±2.8yıl) 9 erkek, 1'i kız hasta idi. Relaps sayıları 0-6 (2.3±2.5) arasında değişiyordu. Vakaların 3'üne böbrek biopsisi yapıldı.

Tablo 1. Gruplara göre plazma lipid ve lipoproteinlerinin dağılımı

	a	b	c	d	e	f
	APO-A1 (mg/dl) X±SD	APO-B (mg/dl) X±SD	HDL (mg/dl) X±SD	LDL (mg/dl) X±SD	Kolesterol (mg/dl) X±SD	Trigliserid (mg/dl) X±SD
Kontrol (1) (n= 30)	112.2 ± 20	92.1 ± 27	43 ± 7.3	100 ± 34	156 ± 36	89.9 ± 64
Remisyon (2) (n=30)	109.3 ± 15.8	79.7 ± 22.2	43.6 ± 8.2	87.1 ± 37.2	167.9 ± 53.4	127.6 ± 52
Relaps (3) (n=10)	131.8 ± 63.5	284.7 ± 93.4	36.1 ± 8.8	293.1 ± 97.9	437.2 ± 140.8	465.7 ± 336
	p _{bl} -p _{b3} <0.01	p _{dl} -p _{d3} <0.01		p _{el} -p _{e3} <0.01	p _{fl} -p _{f3} <0.01	
	p _{b2} -p _{b3} <0.01	p _{d2} -p _{d3} <0.01		p _{e2} -p _{e3} <0.01	p _{f2} -p _{f3} <0.01	

Remisyon Grubu: 3-13 yaşında (7.8±3.5 yıl) 8 erkek, 2 kız hasta idi. Bu grupta ortalama remisyon süresi 14 ay olarak tesbit edildi. Vakaların 2'sine böbrek biopsisi yapıldı.

Kontrol Grubu: 1.5-13 yaşında (7.2±3.5 yıl) 14 erkek, 16'sı kız toplam 30 çocuk alındı.

Böbrek biopsisi, takiplerinde steroide direnç gelişen veya sık relapslı olan vakalara yapıldı. Bütün biopsiler "minimal lezyon"la uyumlu geldi. Bu vakalar prednizolon veya prednizolon+siklofosamid tedavisine cevap verdiler.

Kan örnekleri relaps döneminde tedavi başlamadan önce, remisyon döneminde ise herhangi bir ilaç kullanmadıkları sırada alındı.

Hastalardan ve kontrol grubundan on iki saatlik açlıktan sonra venöz kan örneği alındı. İki saat içinde serum örneği ayrılarak +4C'de saklandı. Alınan örneklerden glukoz, kreatin, BUN, total protein, albumin, trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri otoanalizör (Technicon RA-XT ve AXON) ile, apo A1 ve apo B düzeyleri ise nefelometrik (Beckman protein array 360) metod ile ölçüldü. İstatistiksel analiz için "Mann-Withney U" testi kullanıldı.

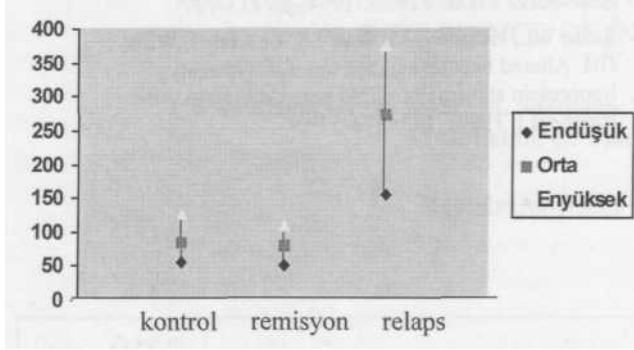
BULGULAR

Ortalama apo A1 düzeyleri relaps döneminde 131.8±6.5 mg/dl, remisyon döneminde 109.3±15.8 mg/dl ve kontrol grubunda 112.2±20 mg/dl olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Ortalama apo B değerleri relaps döneminde 284.7±93.4 mg/dl, remisyon döneminde 79.7±22.2 mg/dl ve kontrol grubunda 92.1±27 mg/dl bulundu. Relaps ile remisyon ve relaps ile kontrol grubu arasında Apo B değerleri açısından anlamlı farklılık vardı (p<0.001). Remisyon ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu (**Tablo1**).

Total protein relaps grubunda (4.14±0.6 mg/dl), remisyon grubunda (70.6 mg/dl), kontrol grubunda (7.3±0.48 mg/dl), albümin ise relaps grubunda

(1.79 ± 0.31 mg/dl), remisyon grubunda (4.3 ± 0.26 mg/dl) ve kontrol grubunda ise (4.7 ± 0.48 mg/dl) olarak bulundu. Relaps grubunda total protein, albumin değerleri düşük, total kolesterol, trigliserid, LDL değerleri yüksek olup, remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık vardı ($p < 0.01$). Ortalama HDL değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).



Grafik 1. Gruplar arasında Apo B değerlerinin tanımı

TARTIŞMA

NS'lu hastaların uzun dönem takibinde ateroskleroz gelişiminde hiperlipidemiyenin potansiyel risk faktörü olarak kabul edilmesi tartışılmalıdır. Adult hastalarda bu riskin gösterilmesine rağmen (5,6,9) çocuk ve adolesanlarda klinik çalışmalar yetersizdir. MLNS'da hiperlipidemik dönemin kısa süreli olmasına rağmen, relaps döneminde total kolesterol ve LDL'nin yüksek olması hastaların takibinde bu parametrelere önem kazandırmaktadır.

Hastalarımızda relaps döneminde total kolesterol, trigliserid, LDL ve apo B düzeyleri remisyon ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti, albumin ve total protein değerleri ise oldukça düşüktü, nitekim bu sonuçlar literatürle uyumludur (2,3,10).

Relaps grubunun HDL değerleri ise relaps döneminde remisyon ve kontrol grubuna göre farklılık göstermiyordu. Yapılan çalışmalarla ateroskleroza karşı koruyucu olan HDL değerlerinin NS'lu hastalarda düşük, normal veya yüksek değerlerde olabileceği gösterilmiştir (11). Querfeld ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada HDL değerlerinin steroid tedavisi alanlarda yüksek, steroid dışında tedavi alanlarda normal ve tedaviye dirençli olan kronik nefrozlarda düşük olduğu bildirilmiştir (6).

Apo A1 değerleri de her üç grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. Yapılan çalışmalarda düşük apo A1 seviyelerinin düşük HDL değerlerinden daha

spesifik olduğu bildirilmektedir (5,6). Kronik NS'lu adult hastalarda apo A1'in molekül ağırlığının düşük olması sebebiyle idrarla kaybının olduğu bildirilmiştir. Düşük apo A1 seviyesi olan adult NS'lu hastaların tamamına yakınında kronik glomerulonefritin eşlik ettiği gösterilmiştir (5). Bizim hastalarımızda HDL ve apo A1 değerlerinin relaps döneminde normal sınırlarda bulunması hastaların MLNS'lu olması ve steroidde cevap vermesinden kaynaklanmış olabilir.

Apo B değerleri relaps grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. NS'da apo B artışının nedeni tam olarak belli değildir. Plazma onkotik basıncının ve viskozitesinin düşüklüğü ve hipoalbuminemi muhtemel mekanizmalar olarak ileri sürülmektedir. Düşük serum albumin değerlerinin kompensatuar LDL sentezini arttırdığı ve onkotik etkisi daha güçlü olan büyük partiküllü apo B'nin artışıyla sonuçlandığı ileri sürülmektedir (6). Steroide dirençli NS'lu hastalarda apo B yüksekliğinin devam ettiği gösterilmiştir (5). Apo B değerlerinin remisyon döneminde normale dönmesinin hastaların MLNS olması ve steroidde cevap alınmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Nefrotik hiperlipidemide LDL ve apo B değerlerinin yüksekliği ve süresi özellikle ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5,6). Son zamanlarda hiperlipidemik komplikasyonlarda (ateroskleroz) serbest oksijen radikallerinin önemli rol oynadığı bildirilmektedir (12,13). Hiperlipidemiyenin şiddetine ve süresine bağlı olarak LDL'nin oksidasyona uğradığı ve makrofajlar tarafından alınıp köpük hücre oluşumunu başlattığı bildirilmektedir (13). MLNS'da hiperlipidemiyenin kısa sürmesi, ateroskleroz riskinin az olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle sık relapslı, steroidde dirençli ve tedavi süresi uzun süren MLNS'lu hastaların hiperlipidemilerinin uzun dönem takibinde apo A1 ve apo B değerlerinin diğer lipid parametrelerden daha güvenilir prognostik kriter olarak kullanılabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Chester M, Edelmann JR. Pediatric Kidney Disease (2nd ed) Little, Brown and Company, Boston 1992; pp 1267-1289.
2. Thabet MAEH, Jose R, Salcedo and James C, Chan M. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. Ped Neph 1993; 7: 559-566.
3. Stein AE, Myers LG. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis LA, Aschwood ER (eds). Tietz Textbook of Clinical Chemistry. WB Saunders Co. Philadelphia, 1994; pp 1002-1093.
4. Scott J. Regulation of the biosynthesis of apolipoprotein

- 5; Cross CE, Borish ET, Pryor WA et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-545.
6. Querfeld U, Gnasso A, Habebusch W, Agustin J, Scharer K. Lipoprotein profiles at different stages of the nephrotic syndrome. *Eur J Ped* 1988; **147**: 233-238.
7. Joven J, Villabona C, Villella E. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 1990; 323: 579-584.
8. Berylne GM, Mallick MP. Ischemic heart disease as a complication of nephrotic syndrome. *Lancet* 1969; 23: 399-400.
9. Kanwall KK, Sudesh PM. Specific Renal Disorders Nephrotic Syndrome. *Clin Ped Neph*. 1992; **137-174**.
10. Skolovskaya IV, **Nikiforova** NV. High density lipoprotein cholesterol in patients with untreated and treated nephrotic syndrome. *Nephron* 1984; 34: 49-53.
11. Esterbauer H, Gebicki J, Pahl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biology and Medicine*. 1992; 13:341-390.
12. Reaven PD. Mechanisms of atherosclerosis role of LDL oxidation. *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. New York: Plenum Press. 1994; pp 113-127.
13. Stone WL, Heinberg M, Scatt LS, Le Clair I, Wilcox GH. Altered hepatic catabolism of low-density lipoprotein subjected to lipid peroxidation in vitro. *BiochemJ* 1994; 297:573-579.