



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi
Olgu Sunumu

22 ŞUBAT 2019 - CUMA

ARAŞ.GÖR.DR.OZAN BERK



Olgu

□ 13 yaş, kız hasta

řikayet

□ Yan ağrısı

□ Kusma

Hikaye

- Daha öncesinde bilinen idrar yolu enfeksiyonu (İYE) öyküsü olan hasta son 2 yıl içinde doktor tanılı 3 kez İYE geçirmiş. Sonuncusu yaklaşık 6 ay önce olmuş. İYE nedeniyle hastane yatışı yok ve ateşli İYE öyküsü yok.
- Başvurusundan 3 gün önce sol yan ağrısı şikayeti başlamış. İlk gün hafif olan ağrısı gün içinde ara ara olup geçerken ertesi gün şiddetlenerek artmış ve kusma yakınması eklenmiş.
- 4-5 kez kusması olan hastanın ateşi yokmuş, karın ağrısı olmamış, ishal veya kabızlığı yokmuş.

Hikaye

- ❑ Şikayetlerinin başlangıcından yaklaşık 10 gün önce baş ağrısı için 1 tablet Dolorex® ve bir hafta öncede aynı sebeple 1 tablet A-ferin® kullandığı öğrenilen hastanın baş ağrısı sonrasında tekrarlamamış.
- ❑ Annesi tarafından son birkaç aydır şekerli yiyeceklere karşı ilgisinin arttığı ifade edilen hasta son 5 gün içerisinde toplam 40-50 paket çikolatalı süt tüketmiş.

Hikaye

Bu şikayetler başvurduğu dış merkezde;

- Üre : 54,7 mg/dl
- Kreatinin : 3,05 mg/dl
- Na : 141 mmol/lt
- K : 3,94 mmol/lt
- Üriner sistem USG : Bilateral boyut artışı ve
Grade I parankimal eko artışı

Hikaye

□ Hasta dış merkezde yatırılarak üç gün izlem altına alınmış, IV hidrasyon tedavisi başlanmış, ancak takibinde:

- Yan ağrısının devam etmesi
- Üre ve kreatinin değerlerinin hidrasyona rağmen yüksek seyretmesi üzerine tarafımıza yönlendirildi.

Özgeçmiş

- **Prenatal** : Takipli gebelik. Özellik yok.
- **Natal** : 2600 gr, 36 GH, C/S ile
- **Postnatal** : 4 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendikten sonra anne yanına verilmiş.
Bilinen allerjisi yok
Operasyon öyküsü yok

Soygeçmiş

- Anne : 35 yaş, Sağ-Sağlıklı
- Baba : 43 yaş, Sağ, uyku apnesi, diabetes mellitus(?), hipertansiyon
- Anne ile baba arasında akrabalık yok.
- 1. çocuk: 17 yaş, erkek, sağ-sağlıklı
2. çocuk: Hastamız

Fizik Bakı

□ Ağırlık : 61 kg (90-95p p.)

□ Boy : 162 cm (75 p.)

□ Ateş : 36,6°C

□ Nabız : 94/dk

□ Tansiyon : 100/60 mmHg

□ Solunum sayısı : 24/dk

□ Satürasyon : %99 (oda havası)

Fizik Bakı

- Genel durum: İyi
- Bilinç : Açık
- Deri : Turgor tonusu doğal. **Ödem yok**, ikter, siyanoz, peteşi, purpura, pigmentasyon bozukluğu yok.
- Gözler : Işık refleksi bilateral mevcut. Pupiller izokorik. Göz kürelerinin her yöne hareketi doğal.

Fizik bakı





- KBB : Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok. Orofarenks ve tonsiller doğal.
- Solunum : Solunum sıkıntısı yok, takipne yok, siyanoz yok, ral-ronküs yok, her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor, göğüs deformitesi yok, öksürük yok
- Dolaşım : KTA 5. interkostal aralıkta ritmik, S₁+ S₂+ , ek ses-üfürüm yok.
- Karın : Rahat, defans-rebound-hassasiyet yok, ele gelen kitle yok, asit yok, hepatosplenomegali yok, barsak sesleri doğal

Fizik bakı

- Ürogenital : Haricen kız, anomali yok.
- Ekstremiteler : Kas kitlesi ve tonusu doğal. Deformite yok. kas kuvvetleri alt ve üst ekstremitelerde 5/5
- Nörolojik : Bilinç açık, koopere, oryante, çevreyle ilgili. Ense sertliği, kernig, brudzinski negatif. Babinski, klonus negatif. Kranial sinir muayeneleri doğal.

Laboratuvar Bulgulari

Hemogram:

Test Adı		Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
Hemogram					
WBC		6,251		x10 ³ /μL	3,6 - 10,2
NEU		4,005		x10 ³ /μL	1,7 - 7,6
NEU %		64,06		%	43,5 - 73,5
LYM		1,574		x10 ³ /μL	1 - 3,2
LYM %		25,18		%	15,2 - 43,3
MONO		0,531		x10 ³ /μL	0,3 - 1,1
MONO %		8,50		%	5,5 - 13,7
EOS		0,116		x10 ³ /μL	0 - 0,5
EOS %		1,86		%	0,8 - 8,1
BASO		0,025		x10 ³ /μL	0 - 0,1
BASO %		0,40		%	0,2 - 1,5
NRBC		0,005		x10 ³ /μL	0 - 0,03
NR/W		0,07		/100WBC	0 - 0,6
RBC		4,824		x10 ⁶ /μL	4,06 - 5,63
HGB		11,46	D	g/dL	12,5 - 16,3
HCT		35,30	D	%	36,7 - 47,1
MCV		73,17		fL	73 - 96,2
MCH		23,75	D	pg	23,8 - 33,4
MCHC		32,46	D	g/dL	32,5 - 36,3
PLT		289,5		x10 ³ /μL	152 - 348
MPV		7,32	D	fL	7,4 - 11,4
RDW		13,55		%	12,1 - 16,2
RDW-SD		35,44	D	fL	36,5 - 45,9

Biyokimya:

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
MDRD (GFR Hesaplama)	63,73		mL/dk/1.73m ²	
eGFR (CKD-EPI Pediatrik)	69,92		mL/dk/1.73m ²	
Açlık Kan Şekeri (AKŞ)	76,0		mg/dL	74 - 106
Ürea	34,36		mg/dL	17 - 43
BUN (Kan üre azotu)	16		mg/dL	7 - 20
Kreatinin	1,18	Y	mg/dL	0,51 - 0,95
AST (SGOT)	11,8		U/L	< 35
ALT (SGPT)	4,3		U/L	< 35
Bilirubin, Total	0,25	D	mg/dL	0,3 - 1,2
Sodyum (Na)	146,6	Y	mmol/L	136 - 146
Düzeltilmiş Sodyum	146,2			
Potasyum (K)	4,10		mmol/L	3,5 - 5,1
Klor (Cl)	108,7		mmol/L	101 - 109
Kalsiyum	9,3		mg/dL	8,8 - 10,6
Magnezyum (Mg)	2,1		mg/dL	1,9 - 2,5

Tam idrar tahlili

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
Tam İdrar Analizi (TİT)				
FİZİKSEL ANALİZ				
Renk	Colorless			AÇIK SARI
Bulanıklık	BERRAK			BERRAK
pH	6,0			
Dansite	1,003			
Kan	ESER			NEGATİF(-)
Lökosit	NEGATİF(-)			NEGATİF(-)
Glukoz	NEGATİF(-)			NEGATİF(-)
Protein	NEGATİF(-)		mg/dL	NEGATİF(-)
Bilirubin	NEGATİF(-)		mg/dL	NEGATİF(-)
Keton	NEGATİF(-)		mg/dL	NEGATİF(-)
Nitrit	NEGATİF(-)			NEGATİF(-)
Urobilinojen	Normal			NORMAL
Askorbik Asit	0,6		mikromol/L	
MİKROSKOPİK ANALİZ				
Eritrosit	2		/HPF	
Yassı Epitel	2		/HPF	

Patolojik Bulgular

- ❖ Sol yan ağrısı
- ❖ Kusma
- ❖ Böbrek fonksiyon test bozukluğu
- ❖ 10 gün önce NSAİİ kullanım öyküsü
- ❖ 5 gündür fazla miktarda paketlenmiş gıda tüketme öyküsü

□ ÖN TANILAR ?

□ EK TETKİKLER ?

İdrar Sedimenti :

- Lökosit görülmedi.
- Eritrosit görülmedi.

İdrar Giemsa Boyama:

- Eozinofil görülmedi.



İdrar Protein ve Kreatinin oranı:

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim
Protein (İdrar)	4,49		mg/dL
Kreatinin (İdrar)	16,51		mg/dL

$$= \underline{0,27}$$

Hepatit Belirteçleri:

Test Adı	Sonuç
HBs Ag	0,16 NEGATİF(-)
Anti HBs	42,81
Anti HAV IgG	0,28 NEGATİF(-)
Anti HAV IgM	0,17 NEGATİF(-)
Anti HCV	0,06 NEGATİF(-)
Anti HIV	0,35 NEGATİF(-)

Romatolojik Belirteçler:

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
Anti Mitokondriyal Antikor (İFA)	NEGATİF(-)			NEGATİF(-)
Anti ds DNA (İFA)	NEGATİF(-)			NEGATİF(-)
ANCA (İFA)	NEGATİF(-)			NEGATİF(-)

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
C3	1,74		g/L	0,9 - 1,8
C4	0,51	Y	g/L	0,1 - 0,4

Hastada;

- ❑ Üre ve kreatinin değerlerinde hızlı yükselme olması
- ❑ Tetikleyici faktör bulunması
- ❑ Proteinüri gibi eşlik eden ek patoloji bulunmaması nedeniyle **tübülointersitisyel nefrit (TİN)** olarak kabul edildi.

TÜBÜLOİNERSTİSYEL NEFRİT (TİN)

□ Tübulointerstisyel yapılar

- ✓ böbrek parankiminin yaklaşık olarak %80'ini oluştururlar
- ✓ **renal tübüller ile interstisyumu** içerirler
- ✓ nefronlar ve böbrek damarları için destek sağlarlar.

□ TIN heretojen bir hastalık olup tübulointerstisyel hastalıklar böbrek patolojisinin en fazla görülen şeklidir.

Tanımlama ve Sınıflandırma

- **Tübulointerstisyel nefrit**
 - ✓ **inflamatuar tutulum**
 - ✓ **ödem**
 - ✓ **renal tübülslerin veya interstisyumun fibrozisi**
ile birlikte olan bir hastalıktır.
- Sıklıkla renal tübüller ve interstisyum birlikte tutulur. Glomerül ve damar duvarları nispeten korunmuş.

□ TİN akut veya kronik olabilir.

- **Akut tubulointerstisyel nefrit(ATİN):**

Akut inflamatuvar hücre aracılı cevap ➡ böbrek fonksiyonlarının hızlı bozulma

- **Kronik tubulointerstisyel nefrit(KTİN):**

Uzun bir başlangıç ➡ böbrek fonksiyonlarının yavaş bozulması

□ ATİN ve KTİN birbirinden tamamen ayrı hastalıklar değildir. Akut inflamatuvar hücre aracılı cevapla başlayan ve kronik vakalarda interstisyel fibrozise kadar değişim gösteren spektrum içindedir.

EPİDEMİYOLOJİ

- ❑ İnsidansı tam olarak bilinmemektedir.
- ❑ Çocuklarda **akut böbrek yetmezliği vakalarının %7**, erişkinlerde %8-27 'sini oluşturur.
- ❑ İnsidansı anormal idrar bulgusu (hematüri, proteinri) olanlarda daha fazladır.
- ❑ KTİN ise sıklıkla **obstrüktif üropatiyle ve vezikoüretal reflü** ile birlikte dir. Her ikisi de çocuklarda KBH ve SDBH 'nın önemli sebebidir.

AKUT TÜBÜLOİNERSTİSYEL NEFRİT (TİN) PATOLOJİ

- ❑ İnterstisyumda **mononükleer hücre infiltrasyonu** görülür. En çok **kortikal interstisyumda** görülür.
- ❑ Değişken olarak **tübüler nekroz ve rejenerasyonun** çeşitli dereceleri genellikle vardır. **İntersitisyel ödem** gözlenebilir.
- ❑ Lenfositler **tübülüs lümeninde** görülür, glomerüller genellikle normaldir.
- ❑ Çoğunlukla **T lenfositleri** içerir. B lenfositler ve plazma hücreleri küçük bir kısmını oluşturur.
İlaçların yol açtığı ATIN 'de **eozinofiller** bulunabilir.
Enfeksiyonlara bağlı ATIN'de ise baskın hücre **nötrofillerdir**.

İmmunfloresan bulgulara göre ATIN 3 alt grupta sınıflandırılabilir

- ❑ Antikor ve immün depolanmalar olmayan
- ❑ Bazal membran boyunca immün kompleks depolanmalarıyla giden
- ❑ Tübuler bazal membran boyunca immünglobulin (IgG) ve kompleman boyanması olan

ETİYOLOJİ

Table 532-1 Etiology of Interstitial Nephritis

ACUTE

Drugs

- Antimicrobials
 - Penicillin derivatives
 - Cephalosporins
 - Sulfonamides
 - Trimethoprim-sulfamethoxazole
 - Ciprofloxacin
 - Tetracyclines
 - Vancomycin
 - Erythromycin derivatives
 - Rifampin
 - Amphotericin B
 - Acyclovir
- Anticonvulsants
 - Carbamazepine
 - Phenobarbital
 - Phenytoin
 - Sodium valproate
- Other drugs
 - Allopurinol
 - All-trans-retinoic acid
 - 5-Aminosalicylic acid
 - Cimetidine
 - Cyclosporine
 - Diuretics
 - Escitalopram
 - Interferon
 - Mesalazine
 - Quetiapine
 - Olanzapine
 - Nonsteroidal antiinflammatory drugs
 - Protease inhibitors
 - Proton pump inhibitors
 - Aristolochic acid (traditional Chinese herb)

Infections

- Adenovirus
- Bacteria associated with acute pyelonephritis
- BK virus
- *Brucella*
- Streptococcal species
- Cytomegalovirus
- Epstein-Barr virus
- Hepatitis B virus
- Histoplasmosis
- Human immunodeficiency virus
- Hantavirus
- Leptospirosis
- *Toxoplasma gondii*

Disease-associated

- Glomerulonephritis (e.g., systemic lupus erythematosus)
- Acute allograft rejection
- Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome

Idiopathic

CHRONIC

Drugs and toxins

- Analgesics
- Cyclosporine
- Lithium
- Heavy metals

Infections (see Acute)

Disease-associated

- Metabolic and hereditary
 - Cystinosis
 - Oxalosis
 - Fabry disease
 - Wilson disease
- Sickle cell nephropathy
- Alport syndrome
- Juvenile nephronophthisis, medullary cystic disease

Immunologic

- Systemic lupus erythematosus
- Crohn disease
- Chronic allograft rejection
- Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome
- Antitubular basement disease

Urologic

- Posterior urethral valves
- Eagle-Barrett syndrome
- Ureteropelvic junction obstruction
- Vesicoureteral reflux

Miscellaneous

- Balkan nephropathy
- Radiation
- Sarcoidosis
- Neoplasm

Idiopathic

✓ İLACA BAĞLI ATİN

- ❑ İdiosenkratik bir reaksiyondur.
- ❑ Herhangi bir maruz kalan hasta grubunda görülebilir.
- ❑ İlaç dozuna bağlı değildir
- ❑ Tipik olarak tekrarlayan ilaç kullanımı sonucu görülebilir.
- ❑ Yapısal olarak birbirine benzeyen ilaçlar çapraz reaksiyon gösterebilir.
- ❑ Penisilinler, NSAİİ'lar, Rifampisin, sülfonamid türevleri...

Tablo-1: AİN tablosuna yol açan bazı ilaçlar

İlaç Sınıfı	Örnekler
Antibiyotikler	Sefalosporinler, Siprofloksasin, Etambutol, İzonyazid, Makrolidler, Penisilinler, Rifampisin, Sülfonamidler, Tetrasiklin, Vankomisin
NSAİİ	Tüm ajanlar
Diüretikler	Furosemid, Tiazidler, Triamteren
Diğer	Asiklovir, Allpürinol, Amlodipin, Azatiopürin, Kaptopril, Karbamazepin, Klofibrat, Kokain, Diltiazem, Famotidin, İndinavir, Mesalazin, Omeprazol, Fenteramin, Fenitoin, Pranlukast, Propiltiyourasil, Kinin, Ranitidin

✓ ENFEKSİYONA BAĞLI ATİN

- ❑ Pek çok bakteriyel, viral, fungal ve parazitik enfeksiyonların klinik gidişinde komplikasyon olarak ortaya çıkabilir.
- ❑ Doğrudan **böbrek enfeksiyonu (piyelonefrit)** sonucu veya **systemik enfeksiyonların immün aracılı rekasiyonu** olarak sonucunda görülebilir.
- ❑ İmmün sistemi baskınlanmış hastalarda böbrek epitelinde latent virüs reaktivasyonunun intersitisyel nefriti artırttığı inanılmıştır.
- ❑ **Polyoma BK virüsüne** bağlı intersitisyel nefrit böbrek nakil hastalarından bildirilmiştir ve bu virüs enfeksiyonunun graft rejeksiyonundan ayırıcı tanısı tedavi için önemlidir.

✓ İMMÜN ARACILI ATİN

- ❑ Antikorlar, immün kompleksler veya T hücleri immün mekanizma ile ATİN'e aracılık edebilir.
- ❑ **Sistemik lupus eritematosuz (SLE)** glomerülonefritli çocuklarda görülen en önemli ATİN nedenidir.
- ❑ Sekonder ATİN aynı zamanda **membranöz glomerülonefrit, şant nefriti ve IgA nefritine** bağılı olarak görülebilir.
- ❑ Allograft rejensiyonu, üveitle birlikte **tübülointersitisel nefrit (TINU)** ve **sarkoizdozda** T hücre mekanizmasına sekonder tübulointersitisel hasar görülür.

PATOGENEZ

Tetikleyici ajanlar

- ✓ İlaçlar
- ✓ Enfeksiyonlar
- ✓ Ürolojik
- ✓ Metabolik
- ✓ İmmünolojik
- ✓ İdiyopatik



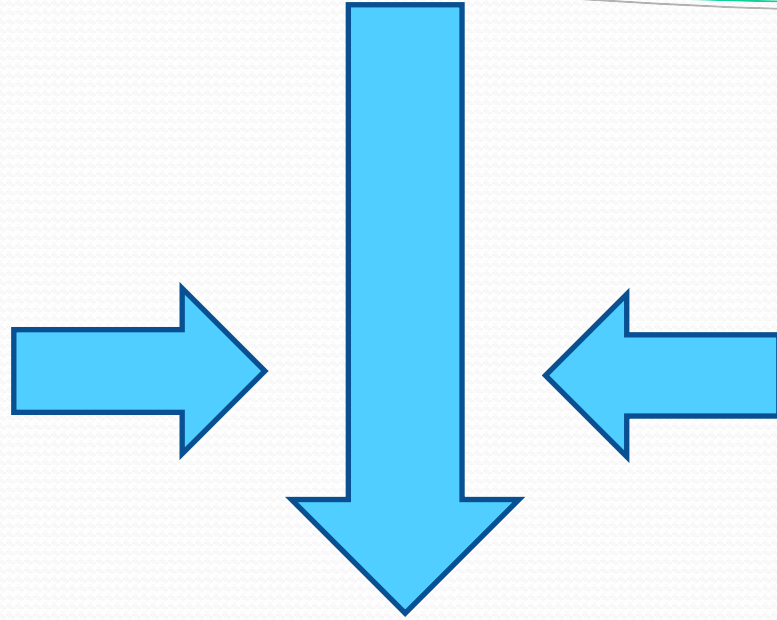
Antijen Tanıma

- İlaç haptan konjugatları
- Moleküler benzerlik
- Ekstrarenal antijenler etkisi veya insitu depolanma
- Böbrek hücrelerinden gelen antijenler
 - 3M-1 antijeni
 - Tamm-Horsfall proteini
 - Heyman antijeni

**Antijen
prezente
eden
hücreler**

**İmmün
cevap
genleri**

**Self antijenlerin
koruyucu
mekanizmanın
bozulması**



Hücre aracılı hasar

- Mononükleer infiltrat
- T hücre hasarı

İmmün kompleks

- Hücre infiltrasyonu
- immün kompleksler

Anti-TBM antikoru

- TMB' karşı antikoru

Tübulointersitisyel hasarın mediatörleri

- Sitokinler, kemokinler, komplemanlar

TİN

PATOFİZYOLOJİ

- ❑ Artmış intratübüler basınç
- ❑ Tübüler geri sızma
- ❑ Tübüloglomerüler feed-back
- ❑ Renal damar vazokonstriksiyonu

KLİNİK TABLO

Semptomlar

- Kusma
- Karın ağrısı
- Kilo kaybı
- Büyüme geriliği, anoreksia (KTİN)
- Göz ağrısı (TİNU)
- Poliüri
- Ateş
- Kızarıklık (genellikle allerjik ilaç reaksiyonu)

Laboratuvar Bulguları

-Kan biyokimyası

- Artmış kreatinin
- Anemi (normokrom normositer)
- Eozinofilüri
- Artmış eritrosit sedimentasyon hızı

-İdrar tetkiki

- Eritrosit, lökosit, silendir
- İdrar protein ekskresyonu genellikle $< 1\text{g/gün}$
- FE_{NA} genellikle > 1

Radyoloji

- Ultrasonografi : Büyümüş hiperekojen böbrekler (ATİN)
: Küçük kontrastte böbrekler (KTİN)
- İskelet radyografileri : Osteodistrofik değişiklikler (KTİN)

Renal biyopsi

- Tanı için altın standarttır.

Renal Biyopsi Endikasyonları:

- 4-6 hafta geçmesine rağmen böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaması
- Steroid tedavisi planlanan hastalar
- Steroid tedavisine cevapsız hastalar
- Tanı anında nefrotik düzeyde proteinüri olması
- Klinik bulguların TİN ile uyumlu olmaması

TEDAVİ

- Tedaviye ilaçlar ve enfeksiyon gibi olası **tetikleyici faktörlerden uzaklaştırarak** başlanmalıdır.
- Pek çok hafif TİN'li hasta tetikleyici ilacın kesilmesi sonucu iyileşir ve ileri tedaviye gerek olmaz.
- Destek tedavisi olarak **sıvı dengesinin sağlanması, kan biyokimyasının takibi** ve böbrek fonksiyonlarının bozuk olduğu hastalarda **diyalize** ihtiyaç duyulur.

- **Kortikosteroidler tedavisi**

Oral prednisolon2 mg/kg/gün (4 hafta)

IV metilprednisolon 5-10 mg/kg/gün (1-3gün)

Steroid Tedavisi Endikasyonu:

- Semptomatik tedavi ile düzelmeyen böbrek fonksiyon bozukluğu olması

PROGNOZ

- ATİN sonrası böbrek fonksiyonlarında iyileşme mükemmel olarak bildirilmiştir.

- Kötü prognostik faktörler:
 - Biyopside şiddetli interstisyel tutulum olması
 - Akut böbrek hasarının süresi
 - Serum kreatinin düzeyinde yükselme
 - Böbrek fonksiyonlarının iyileşmesinde gecikme
 - 3 haftadan uzun süren oligüri

- Kötü prognozlu ATİN'lerde **tübüler atrofi** ile birliktelik olabilir.

Klinik İzlem

- ❑ Hastaya tuzsuz diyet başlandı.
- ❑ Yakın tansiyon takibi yapıldı. Normotansif seyretti.
- ❑ Aldığı – çıkardığı sıvı takibi yapıldı.
- ❑ Günlük ortalama 2 – 3 cc/kg/saat idrar çıkış hızı vardı.
- ❑ İdrar protein / kreatinin oranı : 0,27 olarak ölçüldü.
- ❑ Yan ağrısı ve kusması olmadı. Ödem gözlenmedi.
- ❑ Böbrek fonksiyon testi değerleri normal düzeye geldi.
Üre:25 mg/dl Kreatinin: 0,59 mg/dl ölçüldü.

Hasta 1 hafta sonrası için poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

SONUÇ

- ❑ TİN akut böbrek yetmezliğinin önemli bir nedenidir.
- ❑ Bilinen bir böbrek yetmezliği nedeni yoksa mutlaka değerlendirilmelidir. Enfeksiyon hikayesi, ilaç alımı, cilt kızarıklıkları gibi konstitüsyonel semptomlar olabilir.
- ❑ Hastalarda böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve/veya proteinüri görülebilir.
- ❑ Klinik görünüm non-spesifiktir. Kuvvetli olarak şüphelenilen olgularda biyopsi yapılabilir.

- TİN'de steroid tedavisi tartışmalıdır.
- İlaç gibi etkenlerin eliminasyonu sağlanır ve destekleyici tedavi verilir.
- ATİN'in prognozu genellikle iyidir ve çok az vaka KTİN'e ilerler.
İnterstisyel fibrozis, glomerüler ve tübüler hasar ile beraber KTİN kronik ilerleyici böbrek hastalığını gösterir.

TEŐEKKÜRLER..