

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. İstemi NALBANTGİL

Romatoid Artritiste Böbrek Tutuluşu

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ali KOKULUDAĞ

60601

İZMİR — 1988

Ö N S Ö Z

Hızla gelişen günümüz tıbbında tam olarak açıklığa kavuşmamış bazı tartışmalı konular, uzun bir geçmişe sahip olmasına karşın halen güncelliğini korumaktadır. Bunlardan biri de romatoid artritiste glomerulonefritin oluşup oluşmadığı konusudur.

Bu konuyu tez olarak veren, tezin planlanmasında ve hazırlanmasında her türlü yardım ve desteği içtenlikle gördüğüm Sayın Hocam Doç. Dr. Eker Doğanavşargil'e, Romatoloji sevgisini okul yıllarından itibaren kazandıran ve olguların çalışılmasında katkısı olan Sayın Hocam Prof. Dr. Gürbüz Gümüşdiş'e, biopsilerin yapılmasında fiilen yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Ali Başcı'ya, biopsileri değerlendiren Sayın Doç. Dr. Alev Güçlü'ye ve yetişmemde katkıları olan tüm klinik hocalarıma teşekkür ederim.

Dr. Ali Kokuludağ

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ	:	1
ROMATOİD ARTRİTİSTE BÖBREK TUTULUŞU	:	5
GEREÇ VE YÖNTEM	:	15
SONUÇLAR	:	18
TARTIŞMA	:	32
ÖZET	:	38
KAYNAKLAR	:	40

G İ R İ Ő

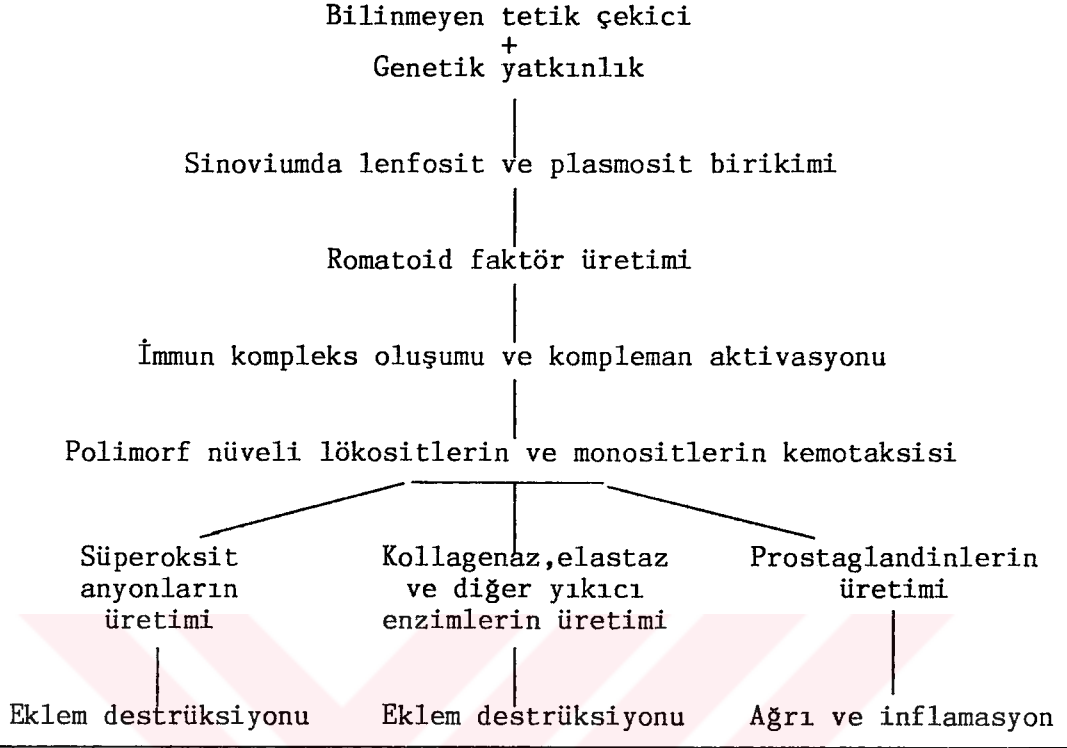
Romatoid artrit (RA), özellikle eklem bulguları ön planda olan sistemik bir hastalıktır. RA'te sinovitisin ve arteritisin patogeneğinde immun komplekslerin rol oynamasına karşın, diğerk organların bağışlanarak, hastalığın büyük oranda eklemlere lokalize olmasının nedeni bilinmemektedir. Ancak romatoid faktörlerin (RF) rol oynaması olasıdır(22).

RA'in etiolojisi bilinmemektedir. Enfektif ajanlar, genetik ve immunolojik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Latent bir virüsün RA'teki kronik iltihabi olayı başlatabileceğı öne sürülmektedir. RA'in familyal agregasyonuna ait kuvvetli deliller olmamasına karşın, Human Leucocyte Antigen (HLA) çalışmaları, RA'te genetik faktörlerin etkisinin önemli ip uçlarını sağlamıştır. HLA-DR4 erişkin RA'li hastalarda sıklıkla saptanmaktadır(22). RA'in, sinovial dokuda tam olarak bilinmeyen nedenlerle oluşan yeni antijenlere karşı gelişen kronik immunolojik reaksiyon ile karakterli otoimmun hastalık olduğı bir çok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir(10).

RA, otoimmun konnektif doku hastalıkları içinde en sık görülenidir. RA'in prevalansı %1-2, kadın:erkek oranı 3:1'dir.

RA herhangi bir yaşta başlayabilirse de en sık olarak 30-50 yaş arasında ve yavaş seyirli simetrik poliartrit şeklinde başlamaktadır. Eklem hastalığı sıklıkla üst tarafın periferik küçük eklemlerini tutmaktadır. Eklemlerde tipik olarak destrüktif değışiklikler görülmektedir. Remisyon ve eksaserbasyon gösteren kronik, progresif bir gidiş sahiptir. Eklemlerde karakteristik deformitelere ve işlev kaybına yol açmaktadır.

RA'te birçok sistemi ilgilendiren ekstra-artiküler bulguların saptanması, onun sistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir(15,20,25, 36). Bu nedenle birçok yazar RA yerine romatoid hastalık terimini kullanmayı tercih etmektedir(15,25). RA'te çeşitli organlarda saptanan morfolojik



Şekil 1: Romatoid artritisin olası etyopatogenezi

değişiklikler klinik olarak manifest olabileceği gibi subklinik olarak da kalabilmektedir(36).Bu nedenle ekstra-artiküler bulguların gerçek insidensinin belirlenmesi zordur.Dikkatli klinik muayene ve özel tanı yöntemlerinin kullanılması RA'te ekstra-artiküler bulguların insidensini arttıracaktır.Gordon ve ark. sistematik olarak araştırdıkları 127 olgunun %76'sında bir veya daha fazla ekstra-artiküler bulgu saptamışlardır(15).Ekstra-artiküler bulgular erkek olgularda daha sıktır ve şiddetli eklem hastalığı, solubl immün komplekslerin varlığı, yüksek RF titresini, hipokomplementemi ile sıklıkla beraberdir(15,36).Bu olgularda mortalite hızı da yüksek bulunmuştur.Ekstra-artiküler bulgulardan sadece, en sık görülen romatoid nodül, American Rheumatism Association (ARA) tanı kriterlerine dahil edilmiştir.Boers ve ark. 132 RA'linin nekropsisinde 109 olguda(%86) bir veya daha fazla ekstra-artiküler bulgu saptamışlardır(4). Plörezi ve perikardit hariç, organ belirtileri genellikle RA'in geç safhalarında ortaya çıkmaktadır(36).

Tablo 1: Romatoid artritiste ekstra-artiküler bulgular

1-SİSTEMİK	: Ateş,halsizlik,kilo kaybı
2-NODÜLLER	: Subkutanöz,visseral
3-R E S	: LAP,splenomegali,Felty sendromu
4-VASKÜLİT	: Periungal infarktlar,kronik bacak ülseri,kronik bacak ülseri,Raynaud fenomeni
5-KALP	: Perikardit,kardiomyopati,iletim defektleri
6-AKCIĞER	: Plörezi,interstisyel fibrozis,Caplan sendromu,pulmoner nodüller
7-GÖZ	: Keratokonjonktivitis sikka,skleromalasi perforans,iritis,sklerit
8-BÖBREK	: Glomerülonefrit,amiloidoz,ilaç nefropatisi
9-SİNİR SİSTEMİ	: Periferik nöropati,basınç nöropatisi,servikal myelopati
10-AMİLOİDOZ	

RA'te ekstra-artiküler bulguların ortaya çıkmasından sorumlu olası mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir(36):

1.Sinovial membranda ortaya çıkan ve niteliği tam olarak bilinmeyen patolojik olay diğer organ sistemlerinde de işliyor olabilir.

2.Sinovial membranda oluşan immun kompleksler kana geçebilir ve sistemik belirtilere yol açabilir.

3.Kollajen normalde insolubl formda bulunur ve immunojenik değildir.Belirli fiziko-kimyasal koşullarda, örneğin nonspesifik inflamasyonla veya RA'li olgulardaki gibi sinovial kollajenazın aktivasyonuna doğru bir eğilim olduğunda, kollajen solubl komponentlerine parçalanabilir ve böylece immunolojik olarak aktif hale gelir.Kollajene karşı oluşmuş antikorlar romatoid sinovial membranda gösterilmiştir.Her yerde bulunabilen kollajen gibi bir maddenin antijen olarak rol oynaması, eklemde ve bulunduğu her yerde immunopatolojik olayı başlatması olasıdır.Solubl kollajen ve kollajen antikorlarından oluşmuş immun kompleksler muhtemelen kana geçip, biriktikleri organlarda organik lezyonlara neden olabilirler.

Birçok bağ dokusu hastalığının, özellikle lupusun böbrek bulguları iyi bilinirken, RA'te böbrek değişiklikleri hakkında bilinenler azdır.RA'te glomerülonefritin(GN), görülüp görülmediği veya neden nadir görüldüğü tartışması devam etmektedir.RA'te böbrek hastalığı, sistemik hastalığın bir bulgusu olarak veya ilaçlara, amiloidoza sekonder olarak

ortaya çıkabilmektedir.Lupus nefriti gibi RA glomerülonefriti de uniform değildir(1).Başka bir nedene bağlı olmaksızın RA'te gelişen mesanjial, membranöz, membranoproliferatif, kresentik, nekrotizan GN olguları literatürde bildirilmiştir.RF'lerin immun kompleks aracılı renal hastalığa karşı koruyucu role sahip olduğu hipotezi, RA'te GN'nin nispeten nadir görölmesini açıklamak için de kullanılmıştır(17,25).

Lupus nefritinde glomerüler zedelenme immun kompleksler aracılığı ile olmaktadır.İmmunofluoresan(If) alışmalarda glomerüllerde değişen miktarlarda immunoglobulin(Ig) ve kompleman(C) depolanmalarının gösterilmesi nedeniyle, RA GN'inin patogenezinde de immun komplekslerin sorumlu olması olasıdır(1).

Literatürde RA'in primer böbrek hastalığını tarif eden yayınlar böbrek biyopsisine dayalı çalışmaları, olgu sunumlarını, otopsi çalışmalarını içermektedir.Bu çalışmalardaki olguların heterojenitesi nedeniyle sonuçların karşılaştırması zordur.Diğer taraftan RA'te böbrek bulgularını tarif eden yazarlar bile bulgularında ve yorumlarında uyumlu değillerdir.

Bu alışma, sistemik bir hastalık olan RA'te, literatürde çelişkili sonuçların bildirildiği böbrek değişikliklerini araştırmak için yapılmış ve böbrek biopsisi ışık ve If mikroskopisi sonuçları, olguların çeşitli klinik ve laboratuvar verileri ile karşılaştırılarak literatür ışığında tartışılmıştır.

ROMATOİD ARTRİTİSTE BÖBREK TUTULUŞU

RA, eklem bulgularının ön planda olmasına karşın, birçok sistemi ilgilendiren ekstra-artiküler bulguların (Tablo 1) saptanabildiği sistemik bir hastalıktır. Ekstra-artiküler bulgular şiddetli eklem hastalığı, solubl immün komplekslerin varlığı, yüksek RF titresi ve hipokomplementemi ile sıklıkla beraberdir(15,36). Bazı yazarlar ekstra-artiküler bulguların hastalığın süresi ile ilişkili olduğunu, bazıları ise eklem aktivitesi azaldığı zaman görüldüğü görüşüne sahiptirler(15).

RA'te ekstra-artiküler bulgular arasında en çok tartışılan konulardan biri böbrek hastalığıdır. RA'te böbrek bulguları minimal idrar bozukluğundan son dönem böbrek hastalığına kadar değişmektedir. RA'teki böbrek bozuklukları Tablo 2 de görüldüğü gibi RA'in kendisine, amiloidoza veya ilaçlara bağlı olabilir(8). Amiloidoza veya ilaçlara bağlı böbrek hastalığı iyi tanımlanmıştır. Ancak başka nedene bağlı olmaksızın, RA'te sistemik hastalığın bir parçası olarak GN'in varlığı halen tartışmalıdır. Bazı yazarlar böbrek lezyonlarının romatoid hastalığın sistemik bir belirtisi olmadığı görüşüne sahiptirler(6,36). Buna karşın RA'te başka bir nedene bağlı olmaksızın GN'in görüldüğüne ilişkin birçok yayın literatürde mevcuttur(1,18,21,32,33,34).

Lupus nefriti gibi RA GN'inin morfolojik özellikleri uniform değildir(1). En sık saptanan patolojik değişiklikler, matriks artımı ve/veya hipersellülariteden oluşan mesangial değişikliklerdir(33). Mesangial değişikliklerin spesifik romatoid renal lezyon olduğu ileri sürülmüş, fakat daha sonra bu görüş kabul edilmemiştir(1). Salamon ve ark. ları böbrek biopsisi yaptıkları, minimal veya hafif idrar bulgusu olan 18 RA'li olgunun 7 sinde(%38.9) ışık mikroskopisinde(IM), mesangial hücrelerde ve matrikste minimal artış saptamışlardır(33). Diğer 11 olguda patolojik bulguya rastlamamışlardır. If incelemede tüm olgular negatif bulunmuştur.

Benzer bulgular Ramirez ve ark. tarafından 76 RA'li olgunun otopsi çalışmasında rapor edilmiştir(32).Bu çalışmada mesanjial proliferasyon kontrollerde %15, RA'li olgularda %38 bulunmuştur.

Tablo 2: Romatoid artritiste böbrek bozuklukları

1-Romatoid artritise bağlı olanlar

Mesanjial GN

Membranöz GN

Diğerleri

2-Kronik iltihabi duruma bağlı olan

Amiloidoz

3-İlaçlara bağlı olanlar

Altın

D-Penisillamin

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Analjezikler

RA'li olgularda hematürinin en sık sebebi olan mesangial GN, proteinürik olgularda da sıklıkla saptanmaktadır(18).Hordon ve ark.tekrarlayan mikroskopik hematürisi olan 21 RA'li olgunun 15'inde (%71) böbrek biyopsisinde hafif mesangial GN saptamışlardır(21).Bu olgulardan ikisi D-Penisillamin, biri altın kullanmıştır.If çalışma yapılan mesangial GN'li 10 olgunun yedisi normal iken, ikisinde mesangiumda granüler İgG, İgM, İgA ve C3, sonuncusunda İgA ve fibrin içeren tübüler silendiller saptanmıştır.Elektron mikroskopisi(EM) yapılan 7 olgunun sadece birinde subendotelial elektron dens birikimler saptanmıştır.Helin ve ark.hematüri ve/veya proteinürisi olan 39 RA'li olgunun onbirinde (%28) masangial GN saptamışlardır(18).Bu olgulardan üçü altın veya D-Penisillamin kullanmamıştır.Işık mikroskopisinde matriks artımı ve/veya hiperselülörite içeren hafif mesangial değişiklikler, EM'de mesangial alanda elektron dens birikimler, If incelemede 7 olguda İgG ve C3 birikimi, 3 olguda İgA GN'i saptamışlardır.

RA'te görülebilen diğer bir GN tipi membranöz GN'tir. Nedeni sıklıkla altın veya D-Penisillamin tedavisidir. Ancak nadir de olsa RA'te bu iki ilaca bağlı olmaksızın membranöz GN görülebilmektedir. RA ile membranöz GN arasındaki ilişkinin rastlantısal olmasından çok sebepsel olması daha olasıdır(19). Samuels ve ark.nın membranöz GN saptadıkları 90 erişkin olgunun 8'i RA'lidir(34). Bu olgulardan 5'inin membranöz GN saptandığı sırada altın veya D-Penisillamin kullanmadığı belirtilmiştir. If incelemede, 4 olguda IgG ve C3, 1 olguda IgM ve C3, glomerüler kapiller bazal membranda ince granüler şekilde saptanmıştır. Elektron mikroskopisinde(EM) tüm olgularda immün kompleks depolanması ile uyumlu subepitelial birikimler tespit edilmiştir. Bu araştırmacılar RA'in membranöz GN oluşturabileceği, altının anamnestik reaksiyon ile membranöz lezyonu ve proteinüriyi arttırabileceği fikrine sahiptirler. Higuchi ve ark. altın veya D-Penisillamin kullanmamış nefrotik sendrom(NS) kliniğine sahip, membranöz GN'li bir RA olgusunda, If incelemede granüler şekilde kuvvetli olarak IgG, zayıf olarak IgM ve C3 birikimi, EM'de glomerüler bazal membranda subepitelial birikimler saptamışlardır(19). Helin ve ark. 39 RA'li olguyu içeren çalışmalarında 9 membranöz GN olgusu saptamışlardır(18). Evers ve ark. NS'a sahip, tedavi ile ilgili olmayan membranöz GN'li bir RA olgusu rapor etmişlerdir(12). Bu olgunun ışık mikroskopisinde glomerüler bazal membranda kalınlaşma, If incelemesinde tipik olarak granüler şekilde IgG ve C3 birikimi tespit edilmiştir.

GN'lerin diğer formları RA'te nadiren rapor edilmiştir. Ting ve Wang RA'li bir olguda başka bir nedene bağlı olmayan membranoproliferatif GN, Ramirez ve ark. 76 RA'li olgunun 3'ünde proliferatif GN, Boers ve ark. 132 RA'li olgunun 11'inde proliferatif GN, 1'inde membranoproliferatif GN, 5'inde fokal glomerüler skleroz saptamışlardır(4,32,38). Bunların dışında RA'li olgularda nekrotizan, kresentik, mesangial proliferatif GN zaman zaman rapor edilmiştir(1). Böbrek damarlarını tutan romatoid vaskülit sıklıkla şiddetli ekstra-artiküler bulguları olan, uzun süreli, deforme edici RA'e ve yüksek titrede RF'e sahip olgularda saptanır(8). Vaskülitli olguların %20-40'ında böbrek bozukluğu saptandığı rapor edilmiştir(4). Boers ve

ark.nın nekropsi çalışmasında sistemik vaskülit saptanan 18 RA'li olgunun 8'inde(%44.4) renal vaskülit mevcuttur(4).Camp ve ark.ise şiddetli vaskülitli olan 6 olgunun sadece 1'inde(%16.7) biopsi ile glomerüler değişiklikler saptamışlardır(6).Ramirez ve ark.otopsi yaptıkları 76 RA'li olgunun 7'sinde (%9) renal vaskülit bulmuşlardır(32).Böbrek biopsisine dayalı çalışmalarda birçok araştırmacı da renal vaskülitli saptamada başarısız olmuştur(18,21,23).Postmortem çalışmalara göre, biopsi çalışmalarında romatoid vaskülitin daha seyrek rastlanması, biopsi örneğinin çok küçük böbrek parçasını içermesine ve vasküler değişikliklerin sıklıkla çok lokalize olmasına bağlanmıştır(6).Bird ve ark.şiddetli artritli olan 43 RA'li olgunun 15'inde (%34.9) düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin bozulmuş reabsorpsiyonu ile karakterli proksimal tübüler disfonksiyon saptamışlardır(2)

Akikusa ve ark.ilaca bağlı olmaksızın görülen RA GN'lerini 3 guruba ayırmışlardır(1).Birinci grupta angiitis ile birlikte görülen GN ler bulunmaktadır.Sistemik angiitis'in görüldüğü olgular malign RA olarak isimlendirilmektedir.Araştırmacılar literatürde bu gruba giren 5 olgunun rapor edildiğini, bunlardan 3'ünde nekrotizan GN olduğunu, diğerleri hakkında ayrıntılı bilgi olmadığını tespit etmişlerdir.If incelemede IgG,IgM, C1q, C3 birikimi, ışık mikroskopisinde kresent oluşumu ile birlikte mesangial proliferatif GN saptadıkları fatal sonuçlanan bir RA olgusunu bu gruba dahil etmişlerdir(1).

Tablo 3: Romatoid artritli glomerülonefritleri

Grup 1-Angiitis ile birlikte görülen GN'ler(RA+Angiitis+GN)

Grup 2-SLE veya diğer kollagen doku hastalıkları ile çakışan GN'ler
(RA+Kollagen doku hastalığı+GN)

Grup 3-Bu iki faktör olmadan gelişen GN'ler

a) ANA ve LE hücreleri pozitif olan olgular

b) ANA ve LE hücreleri negatif olan olgular

İkinci grupta SLE veya diğer kollagen doku hastalıkları ile çakışan ve GN gelişen RA'li olgular bulunmaktadır. Akikusa ve ark. Bu gruba dahil, literatürde yayınlanmış 16 olgunun bulunduğunu tespit etmişlerdir. Kendilerinin yayınladıkları 5 olgudan, ANA ve anti-DNA antikoru pozitif bulunan, böbrek biopsisinde kresentik GN saptanan, SLE ile çakışan bir olguyu bu gruba sokmuşlardır. Bu olgulardaki böbrek lezyonlarının RA ile çakışan ikinci hastalığa bağlı olabileceği söylenmiştir. Buna karşın SLE ve RA'in çakıştığı olgularda böbrek hastalığının hafif olmaya eğilimli olduğu öne sürülmüştür(9). Yeni yayınlanan bir çalışmada, daha sonra SLE gelişen 11 klasik RA'li olgunun 8'inde böbrek hastalığı saptanmıştır(9).

Üçüncü grupta, angititis veya diğer kollagen doku hastalığı ile birlikte olmayan ve GN gelişen RA'li olgular bulunmaktadır. Bu gruptaki olgular da, ANA, LE hücresi gibi immunolojik bulguların saptandığı(3a) ve saptanmadığı(3b) olgular olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Bu immunolojik bulgulara sahip grup 3a'daki RA'li olguların SLE ile ilişkili olup olmadığı tartışmaya açıktır. Bu gruba giren bazı olguların böbrek biopsilerinde saptanan histolojik bulgular erken lupus nefriti olarak değerlendirilmiştir. Ancak RA'li olguların %9-17'sinde LE hücresi, %10-30'unda ANA pozitif olarak saptanabilmektedir(1). Literatürde üçüncü gruba giren birçok olgu yayınlanmıştır. Akikusa ve ark. yayınlarında tarif ettikleri nekrotizan GN'li iki, mesangial proliferatif GN'li bir olguyu grup 3b'ye dahil etmişlerdir(1). Bunların dışında hakkında ayrıntılı bilgi verilmediği için gruplandırılmayan olguları içeren birçok yayın literatürde mevcuttur.

Sonuç olarak nekrotizan, kresentik, mesangial proliferatif, membranoproliferatif ve membranöz gibi birçok GN formu RA'te görülebilmektedir. Bu, RA GN'nin lupus nefriti gibi uniform olmadığını göstermektedir.

Sistemik bir hastalık olan RA'te, GN'nin nadir görülmesinin sebebi bilinmemektedir. RF'lerin immun kompleks aracılı böbrek hastalığına karşı koruyucu role sahip olduğu hipotezi, RA'te GN'in nispeten seyrek görülmesini açıklamak için de kullanılmıştır(17,25). SLE'de RF'ün varlığı ile nefropati arasında negatif bir korelasyon vardır. RF'ün pozitif olduğu

olgularda lupus nefriti ya hafif şekildedir ya da yoktur(17).RA ile çakışan SLE olgularında da, RF'ün immun kompleks aracılı glomeruler lezyonların gelişmesini önlediği bilinmektedir(25).RA'te ise böbrek hastalığının olup olmaması ile, RF'ün varlığı ve titresi arasında pozitif veya negatif bir ilişki bulunmamıştır.Bu nedenle RA'te böbrek hastalığı,yüksek RF titreri ile birlikte olan romatoid nodül, vaskülit, pulmoner fibrozis gibi diğer ekstra-artiküler bulgulardan farklıdır(17).

RA GN'inin patogenezi tam olarak bilinmemektedir.If çalışmalarda glomerullerde Ig ve C birikimlerinin saptanması, RA GN'inin oluşumunda immun komplekslerin rol oynadığını göstermektedir(1).SLE'da glomeruler zedelenme immun kompleksler aracılığı ile olmaktadır.Altına bağlı GN'in oluşumunda da immun kompleksler rol oynamaktadır(37).Ancak RA'li olgularda Ig ve C birikimine SLE'lu olgular ile kıyaslandığında daha seyrek rastlanmaktadır(21).Bu nedenle immun komplekslerin rolünün az olduğu söylenmektedir(17).

RA'li olguların çoğu HLA-DR4 pozitifdirler.İlaça bağlı membranöz GN oluşturanlar ise sıklıkla HLA-DR2 veya HLA-DR3 pozitifdirler.Böylece ilaca bağlı renal komplikasyon için genetik predispozisyon vardır.HLA-DR4 pozitif, DR2 ve DR3 negatif bir olguda, membranöz GN geliştiğinde, olgu tedavi görüyor dahi olsa, GN'in muhtemelen ilaçdan ziyade romatoid hastalığın kendisi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir(8).

Sekonder amiloidoz RA'te iyi bilinen, fatal bir komplikasyondur. Sıklıkla şiddetli ve kronik olgularda ilaca bağlı olmaksızın görülmektedir(5).Renal amiloidoz juvenil RA'in de major bir komplikasyonudur(27).Modern antibiyoterapinin sağladığı olanaklar ile, geçmişte en çok neden olarak ön sırada sayılan enfeksiyon hastalıkları,yerini özellikle romatolojik patolojilere bırakmıştır.RA,sekonder amiloidoz nedeni olarak şimdilerde, ülkemiz için tam geçerli olmamakla birlikte,ön sıralarda sayılmaktadır(11).RA'te amiloidoz sıklığı çok değişken verilmektedir.Camp ve ark. seçilmemiş 30 RA'li olgunun sadece 1'de(%3.3),Helin ve ark. proteinürisi olan 39 olgunun 18'de(%46.2) renal amiloidoz saptamışlardır(6,18).Otopsi çalışmaları

rında, Ramirez ve ark. 76 olgunun %7'sinde, Boers ve ark. 132 olgunun %11'de amiloidoz saptamışlardır(4,32).Laakso ve ark. 1000 RA'li olgunun 10 yıllık takibinde 31 olgunun amiloidozdan öldüğünü bildirmişlerdir(26).

Amiloidoz ile RA arasında tartışmasız kabul edilen bu ilişkinin ilginç bir yönü, amiloidoz ile komplike olguların sıklıkla seronegatif saptanmasıdır.Maury ve Teppo amiloid ile komplike RA'li olguların, komplike olmamış olgulara oranla belirgin olarak çok daha düşük IgM, IgG ve IgA romatoid faktörlerine sahip olduğunu saptamıştır(28).IgM-RF amiloidoz olmayan olgularda %80.9, amiloidozlu olgularda %21.7 pozitif bulunmuştur.Aynı yazarlar RF'ün amiloid birikimi için koruyucu bir role sahip olabileceği veya seronegativite ile amiloid gelişiminin benzer genetik faktörler ile ilgili olabileceği görüşündedirler.Doğanavşargil ve ark. 77 RA'li olgunun 11'de(%14.3) rektum biopsisi ile amiloidoz saptamışlardır(11).Amiloidozlu olguların %63.6'sı seronegatif bulunmuştur.Başka bir çalışmada amiloidozlu olguların yarısı seronegatifdir(18).

Bourke ve ark. altın veya D-penisillamin kullanırken proteinüri gelişen, ilacın bırakılmasına rağmen proteinürisi devam eden ve böbrek fonksiyonları bozulan 10 RA'li olgunun 6 sında amiloidoz saptamışlardır(5).Araştırmacılar proteinüri ile birlikte böbrek fonksiyonları bozulan olgularda, altın veya D-penisillamin kullanımı söz konusu olsa bile, amiloidozun araştırılması gerektiği fikrine sahiptirler.Altın veya D-penisillaminin amiloidoza sebep olduğuna dair bulgu yoktur.Aksine, primer hastalığın tedavisinin amiloidoz gelişimini engellediği bilinmektedir.Fakat RA'in tedavisi tam olarak mümkün olmadığından, RA'te oluşan amiloidoz genellikle irreversibldir.Renal amiloidozun klinik remisyonu birçok olguda bildirilmiştir, ancak histolojik bulgusu sadece 8 olguda bildirilmiştir(13).Falck ve ark. prednisolon ve siklofosfamid tedavisi ile renal amiloidozun resolyonunu bir RA'li olguda biopsi ile göstermişlerdir(13).

Altın tedavisi sırasında bir komplikasyon olarak proteinüri görülebilmektedir.Bourke ve ark. altın kullanan 162 olgunun %9.2 de, Muirden 54 olgunun %5.2 de proteinüri saptamıştır(5,30).Nefrotik sendrom

ve massif proteinüri %1'den daha az oranda oluşmaktadır(37).Altın iki tip immun kompleks GN'ine neden olmaktadır:membranöz ve mesangial GN(3,6, 21,37).Membranöz GN daha sık görülmektedir.Blackwell ve ark. altın tedavisi sırasında proteinüri gelişen 15 olgunun 10'da membranöz GN, 5'de mesangial GN saptadılar(3).Mesangial GN'li olguların tümünde tam iyileşme olurken, proteinürinin daha hafif olduğu membranöz GN'li olguların 5'de 4 yıllık takip sırasında hafif derecede proteinüri devam etmiştir.Skrifvars ve ark. altın tedavisi sırasında 6 ile 32 hafta içerisinde proteinüri gelişen 8 olgunun tümünde If incelemede, immun kompleks nefriti göstergesi olarak glomeruler kapiller duvarında ince granüler IgG ve C3 birikimi saptamışlardır(37).Samuels ve ark. 8 RA'li olguda membranöz GN saptamışlardır(34).Bu olgulardan üçünün biopsi öncesine kadar altın kullandığı, diğer üçünde 6 ay ile 2 sene önce altın tedavisinin başka nedenlerle kesildiği bildirilmiştir.Son 3 olguda, altın tedavisinin kesilmesinden aylar veya yıllar sonra geç olarak ortaya çıkan bir altın nefritinin olası olduğu görüşündedirler.If çalışma yapılan 5 olgunun 4'ünde glomerüler kapiller bazal membranında ince granüler IgG ve C3, birinde IgM ve C3, birikimi mevcuttur.Benzer histolojik bulgulara sahip altına bağlı membranöz GN, juvenil RA'li olgularda da bildirilmiştir(24).

Altın nedenli böbrek hasarının immun kompleksler aracılığı ile olduğu biopsi bulgularına dayanılarak söylenmektedir(24,37).Ancak bu mekanizmayı altının nasıl başlattığı tam olarak bilinmemektedir.Altın basal membranda ve subepitelial depolanmalarda saptanmamıştır(14,24).Altın bir hapten olarak hareket etmemektedir.Altının bazı yapıları(Örneğin renal tübüler epitelyum) değiştirerek antijenik kılması ve böylece immun kompleks zedelenmesinin oluşması olasıdır(14).Altın tuzlarının tübüler epitelyumu zedeleyebildiği bilinmektedir(37).Deneysel çalışmalarda, altına bağlı glomerüler reaksiyonun, antikor yanıtını uyarmak için gerekli antijeni sağlayan tübüler zedelenmeye sekonder olduğu öne sürülmüştür(34).Böylece altın glomerüler basal membrana karşı otoantikor yapımına neden olabilmektedir(24,34).

Skrifvars ve ark. altın nedenli immün kompleks nefriti saptadıkları 8 olgunun hepsinin IgM-RF için seronegatif olması nedeniyle, IgM-RF'ün altın nefropatisinden koruyucu role sahip olduğunu öne sürmüşlerdir (37). Ancak seronegativitenin ve nefropatinin altının iki bağımsız sonucu olması da olasıdır(17). Altının RF olumluluğunu azalttığı bilinmektedir. Diğer bir çalışmada altın nefropatili 8 olgunun 5'i seronegatif bulunmuştur. Ancak bunlardan 3'ü daha önce seropozitif olan olgulardır(17).

Altına bağlı proteinüri genellikle böbrek fonksiyonlarında azalma olmadan, tedavinin kesilmesinden sonra kendiliğinden gerilemektedir. Ancak bazen devam etmekte ve steroid tedavisi gerekmektedir(14,37). Tedavinin kesilmesine rağmen proteinüri devam ediyor ve böbrek fonksiyonları bozuluyorsa olguda amiloidoz araştırılmalıdır(5).

RA'te D-Penisillamin tedavisi sırasında 3 tip renal hastalık oluşabilmektedir: Membranöz GN, Goodpasture benzeri sendrom ve SLE benzeri sendrom(30). En sık görüleni membranöz GN'dir. D-Penisillamin tedavisi sırasında proteinüri insidansı %7 ile %30 arasındadır. Bourke ve ark. D-Penisillamin kullanan 163 RA'li olgunun %14.1'de, Weiss ve ark. 63 olgunun %8'de proteinüri, 1 olguda NS saptamışlardır(5,40). 185 olgunun 1 yıllık takibini içeren başka bir çalışmada olguların %22.1'de 24 saatte 0.5 gramın üzerinde, %12.3'de 1 gramın üzerinde proteinüri saptanmıştır(30). Altına bağlı proteinüri gelişen olgularda D-Penisillemin kullanılırsa, proteinüri gelişme riski daha önce altına bağlı proteinüri gelişmemiş olgulardan daha fazladır ve proteinüri daha erken ortaya çıkmaktadır(16). D-Penisillamin tedavisi sırasında gelişen proteinüri birçok olguda, immün kompleks aracılı membranöz GN'e bağlıdır(41). If çalışmalarda bazal membranda IgG ve C3 birikimi gösterilmiştir(30). D-Penisillamine bağlı proteinüri ilacın kesilmesi ile sıklıkla kaybolmaktadır. Böbrek fonksiyonları genellikle bozulmaktadır. Seyrek olarak ilacın bırakılmasından 1 yıl sonra bile glomeruler histolojide değişiklikler saptanabilmektedir(30).

Birkaç olguda D-Penisillamin kullanımı sırasında Goodpasture sendromuna benzeyen pulmoner hemoraji ve hematüri ile birlikte olan kresentik GN bildirilmiştir(30). Fatal olabilen bu olgularda klasik Goodpastu-

re sendromu için diagnostik olan glomeruler bazal membran antikorları ve böbrekte lineer immunofluoresans paterni saptanmamıştır.

D-Penisillamin, SLE'a benzer sendrom da oluşturabilmektedir(30, 41).Proliferatif GN saptanan bu olgularda böbrek fonksiyonları hızla bozulmakta, ancak D-Penisillaminin kesilmesine ve steroid, siklofosfamid tedavisine iyi cevap alınmaktadır(41).

RA'te ilaca bağlı böbrek bozukluğunun diğer nedenleri,nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİİ) ve analjeziklerdir.Carmicheal ve Shankel tarafından yapılan bir literatür tarama çalışmasında, NSAİİ kullanırken akut böbrek yetmezliği gelişen 274 olgunun bildirildiği saptanmıştır(7). Bu olguların 34'de nefrotik sendrom, 51'de akut interstisyel nefrit, 29'da akut tubuler nekroz, 53'de papiller nekroz mevcuttur.Diğerlerinde renal hastalığın kesin tanısı yapılmamıştır.Analjezik nefropatisi konusunda, pyelonefritten papiller nekroza kadar değişen derecelerde interstisyel nefrit ile karakterli fenasetin böbreği iyi bilinmektedir(36).Ancak RA'te analjeziklerin dikkatli kullanımı nedeniyle, analjezik nefropatisi biopsi çalışmalarında nadiren saptanmaktadır(21).

RA'li olgularda, kontrollerle kıyaslandığında hayat süresinin kısaldığı saptanmıştır(26).Otopsi çalışmalarında üreminin RA'li olgularda sık bir ölüm sebebi olduğu bildirilmiştir(4,26).132 RA'li olgunun nekropsisini içeren Boers ve ark.nın çalışmasında, olguların %23'de ölmeden önce üremi saptanmıştır(4).1000 RA'li olgunun 10 yıllık takibinin yapıldığı bir çalışmada, amiloidoz dışı böbrek hastalığından(erkeklerde kronik nefrit, kadınlarda kronik nefrit ve renal enfeksiyon) ölüm oranı erkeklerde %9.1 kadınlarda %15.5, renal amiloidozdan ölüm oranı erkeklerde %5.8,kadınlarda %12.8 bulunmuştur(26).Başka bir otopsi çalışmasında üremi olguların %9'da saptanmıştır(32).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 1986-Nisan 1988 tarihleri arasında EÜTF İç Hastalıkları ABD'da yatarak tedavi gören 7'si erkek, 19'u kadın toplam 26 olgu rastgele alınmıştır.

Olgularda biopsi endikasyonu sınırları geniş tutulmuştur. Belirgin idrar bulgusu olan olgular ile birlikte, idrar bulgusu minimal olan veya olmayan olgularda da biopsi yapılmıştır. Tüm olgularda ayrıntılı bir açıklamadan sonra biopsi için izin alınmıştır. Olgularda böbrek lezyonu yapabilecek başka bir hastalığın olmamasına özen gösterilmiştir.

Her olgunun hastalık başlangıç tarihine, eklem yakınmalarına ve kullandığı ilaçlara dikkat edilerek ayrıntılı anamnezi alınmıştır.

Hastalığa katılan eklemlerin durumu, kas erimesi, deformite, romatoid nodül ve romatoid vaskülit gibi özelliklere önem verilerek romatolojik yönden ağırlıklı sistemik muayene tüm olgularda yapılmıştır. Olgular klinik ve radyolojik bulgulara göre evrelendirilmiştir.

Tüm olgularda sedimentasyon, hemogram, serum albumin, globulin, protein elektroforezi, C-reaktif protein(CRP), romatoid faktör(RF), anti-nükleer antikor(ANA) ve 21 olguda C₃, 16 olguda Ig'ler araştırılmıştır.

CRP, RF, C₃ ve Ig'ler kliniğimiz immunoloji laboratuvarında çalışılmıştır. CRP tayininde Behring firmasının ürettiği, Rapi Tex CRP isimli, CRP antikorları ile kaplı polystyrene partiküllerinin suspansiyonu olan Latex-CRP Reagent kullanılmıştır. RF tayininde, Behring firmasının ürettiği Rapi Tex RF isimli, insan gamma globulini ile kaplanmış polystyrene partiküllerinin suspansiyonu olan Latex-RF Reagent kullanılmıştır. RF ve bazı olgularda CRP, hasta serumunun seri halde sulandırılması ile semikantitatif olarak tayin edilmiştir. C₃ için Behring firmasının ürünü olan Nor-Partigen C_{3c} isimli immunodiffuzyon plakları, Ig'ler için aynı firmanın Nor-

Partigen IgG-HC, Nor-Partigen IgM ve Nor-Partigen IgA isimli immunodiffuzyon plakları kullanılmıştır.

ANA, EÜTF Patoloji ABD'da indirekt immunofluorescent yöntemi ile bakılmıştır. Bunun için hasta serumu, fare karaciğer hücresi ve Behring firmasının ürettiği Anti-Human Ig/IgG+IgA+IgM isimli, insan Ig'lerine karşı fluoresceine ile konjuge antikor içeren plasma protein antisera kullanılmıştır. Hasta serumu negatif sonuç alınıncaya kadar sulandırılmıştır.

Olgular nefrolojik açıdan serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum 24 saatlik kreatinin klirensi, en az 3 kez idrar tahlili ve 24 saatlik idrarda protein tayini ile araştırılmıştır. Üre, kreatinin, albumin, globulin tayinleri, EÜTF Biokimya ABD'da Hitachi-704 otoanalizer cihazı ile, sodyum ve potasyum Eppendorf Flame Fotometresi ile, protein elektroforezi Gelman elektroforez cihazı ile çalışılmıştır.

23 olguda önkol iç yüzünden deri bant testi (DBT) yapılmıştır. Alınan deri parçası phosphate buffered saline (PBS) içine konulmuş ve EÜTF Patoloji ABD'da ışık ve If mikroskopisinde incelenmiştir. Yöntem böbrek tetkiki için uygulanan ile aynıdır.

Tüm olgularda el ve bileği grafisi çekilerek evrelendirilmede faydalanılmıştır.

Böbrek biopsisinden önce tüm olgularda trombosit, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı ile hemorajik diatez olmadığı saptanmıştır. Ultrasonografi ile her iki böbreğin mevcut olduğu görülmüş ve böbreklerin ekojenitesi ve yapısı incelenmiştir. Ultrasonografide tek taraflı hidronefroz saptanan bir olguda biopsi yapılmamıştır.

Biopsi için hasta yüzükoyun yatırılıp, ultrasonografi ile sol böbreğin alt kutbunun lokalizasyonu yapılmış, lokal anestezi den sonra Travenol Laboratories Inc. firmasının ürünü olan Tru-Cut biopsi iğnesi kullanılarak perkütan böbrek biopsisi yapılmıştır. Biopsi yapılan olgularda biopsi yerinde minimal ağrı dışında bir komplikasyon gelişmemiştir.

PBS içine alınan böbrek biopsisi örnekleri, EÜTF patoloji ABD'da ışık ve IF mikroskopisi ile incelenmiştir. Elektron mikroskopisi yapılmamıştır. Işık mikroskopisi için biopsi örneği %10 formalin ile fikse edilip, alkol ile dehidrate edildikten sonra parafine gömülerek mikrotom ile 4-5 mikrometre kalınlığında en az 4 kesit yapılmıştır. Haematoxylénè-Eosine ve amiloidoz için Congo-Red ile boyanmıştır. If mikroskopisi için biopsi örneği -20°C de dondurularak 4-5 mikrometre kalınlığında 6 kesit yapılmıştır. Bu kesitler Behring firmasının Anti-Human IgG, Anti-Human IgA, Anti-Human IgM, Anti-Human C3c, Anti-Human C1q ve Anti-Human Fibrinogen isimli fluoresceine ile konjuge anti-human serumlar ile enkübe edilmiştir. Daha sonra If mikroskobunda bakılmıştır.

S O N U Ç L A R

Çalışmaya alınan 26 olgunun 24'ü klasik veya kesin erişkin RA'li 2'si jüvenil RA'lidir.Erişkin RA'li olguların 6'sı(%25) erkek, 18'i(%75) kadın olup erkek:kadın oranı 1:3 dür.Jüvenil RA'li iki olgudan biri erkek, diğeri kadındır.

Erişkin RA'li olguların yaşları 20-61 arasında değişmekte olup yaş ortalaması tüm olgularda 41.4, erkeklerde 39.3 ve kadınlarda 42.1'dir. Hastalık yaşı 1-20 yıl arasında değişmekte olup, hastalık yaşı ortalaması tüm olgularda 6.9, erkeklerde 2.6 ve kadınlarda 8.4 yıldır.Hastalık başlangıç yaşı ise 17-55 arasında değişmekte olup, hastalık başlangıç yaşı ortalaması tüm olgularda 35.1, erkeklerde 36.6 ve kadınlarda 33.7'dir(Tab- lo 5).Jüvenil RA'li 14 yaşındaki erkek olgunun hastalık yaşı 7 yıl, 20 ya- şındaki kadın olgunun hastalık yaşı 9 yıldır.

Erişkin RA'li olguların 4'ü(%16.7) 1. evrede, 10'u(%41.7) 2.ev- rede, 9'u(%37.5) 3. evrede, 1'i(%4.1) 4. evrede olup bu evrelerde hastalık yaşı ortalaması sırasıyla 1.5, 4.4 ve 10.4 yıldır.4. evredeki olgunun has- talık yaşı 20 yıldır.

Çalışmaya alınan olguların hepsi NSAİİ, 17'si steroid, 6'sı al- tın, 2'si D-Penisillamin kullanmıştır.Altın kullanan olgulardan 3'ünde böbrek biopsisi normal bulunmuştur.Birinde mesangial hücre proliferasyonu ve Ig birikimi, birinde fokal proliferatif GN, seneler önce altın kullanan bir olguda da D-Penisillamine bağlı membranoproliferatif GN saptanmıştır. D-Penisillamin kullanan diğerk olgunun biopsisi normal bulunmuştur.

Olguların sistemik bakılarında, 8 ve 26. olgularda böbrek hasta- lığı bulgusu olarak değerlendirilebilirse, yüzde ve bacaklarda ödem sap- tanmıştır.Olguların 16'da(%61.5) kas atrofisi, 15'de(%57.7) değişen dere- celerde deformite, 2'de(%7.7) romatoid nodül saptanmıştır.SLE ile RA'in birlikte olduğu 26. olgudaki kutanöz vaskülit dışında diğerk olgularda ro-

matoid vaskülitin klinik bulgusu saptanmamıştır.Kas atrofisi saptanan 16 olgunun 11'i(%68.7), deformite saptanan 15 olgunun 11'i(%73.3) ve romatoid nodül saptanan 2 olgu seropozitifdir.Seropozitif olgularda klinik bulguların daha ağır olduğu görülmüştür.

Olguların sedimentasyon değerleri 17-132 mm/h arasında değişmektedir.CRP 20 olguda(%76.9) pozitiftir.Protein elektroforezinde 7 olguda (%26.9) albuminde azalma, 10 olguda(%38.5) alfa-2 globulinde artma, 10 olguda(%38.5) gama globulinde poliklonal karakterde artma saptanmıştır.

Kan üre ve kreatinin değerleri 2 olguda(25 ve 26. olgular) kliniğe yatışta yüksek bulunmuştur.Daha sonra normal değerlerin saptandığı 25. olguda kreatinin klirensi 45 ml/dk bulunmuştur.Tedavi ile normal üre ve kreatinin değerleri elde edilen 26. olguda ise bu dönemde kreatinin klirensi 118 ml/dk bulunmuştur.Diğer olgularda üre değerleri %17-50 mg, kreatinin değerleri %0.4-1.2 mg arasında değişmektedir.Kreatinin klirensi 34-142 ml/dk arasında değişmekte olup, 12 olguda(%46.2) 80 ml/dk nın altında, 9 olguda(%34.6) 80-120 ml/dk arasında ve 5 olguda(%19.2) 120 ml/dk nın üstündedir.

19 kadın olgunun 17'de(%89.5) hemoglobin değerleri %12 gramın ve 7 erkek olgunun 6'da(%85.7) %14 gramın altında bulunmuştur.3 kadın olguda hipokrom anemi,diğer olgularda normositer normokrom anemi mevcuttur.

RF olguların 17'de(%65.4) pozitif, 9'da(%34.6) negatiftir.Jüvenil RA'li 2 olgu hariç bırakılırsa erişkin RA'li olguların %70.8'i seropozitif, %29.2'si seronegatiftir(Tablo 6).

ANA 4 olguda(%15.4) pozitif bulunmuştur.2 olguda 1/40 granüler, 1 olguda 1/80 periferik, 1 olguda 1/20 granüler pozitiftir.Son olgu hariç ilk üç olgu seropozitifdir(Tablo 6).

C3 bakılan 21 olgunun 5'de(%23.8) yüksek seviyeler bulunmuştur.SLE ile çakışan ve lupus nefriti saptanan 26. olguda hipokomplementemi saptanmıştır.Diğerleri normaldir.

İmmunoglobulin düzeyleri bakılan 16 olgudan 5'inde(%31.3) IgG, 6'sında (%37.5) IgM ve 2'sinde(%12.5) IgA yüksek bulunmuştur.

Olguların en az üç kez tekrarlanan idrar tetkiklerinde 25. olgu hariç, diğer tüm olgularda dansite ölçümleri normal bulunmuştur. Bu olguda konsantrasyon testi ile böbreklerin idrarı konsantre etmede yetersiz olduğu saptanmıştır. Proteinüri, idrar örnekleri dışında 24 saatlik idrarda da aranmıştır. Proteinüri 5 olguda (%19.2) menfi, 15 olguda (%57.7) eser, 4 olguda (%15.4) 0.42-0.63 gram/gün arasında, 2 olguda (%7.6) 3 gram/gün üzerinde bulunmuştur. İdrarın mikroskopik incelemesinde 17 olgu (%65.4) normal bulunurken, geriye kalan 9 olgunun 2'sinde 20-25 lökosit ve eritrosit, hyalen silendir, 1'de sebat eden mikroskopik hematüri, diğerlerinde 8-10 ile bol lökosit saptanmıştır. Lökositüri saptanan 6 olgunun 2'sinde idrar kültüründe E. Coli üremiştir.

Deri bant testi 23 olguda yapılmıştır. 3 olguda (%13.1) normal bulunmuştur. 14 olguda (%60.7) perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem saptanmış olup, bunların birinde dermo-epidermal sınırdaki globüler IgM, birinde damar duvarında fibrin ve C3 birikimi saptanmıştır. SLE ile çakışan 26. olguda ışık mikroskopisinde ayrıca bazal hücrelerde likefaksiyon dejenerasyonu, If'de dermo-epidermal sınırdaki IgG, IgA, IgM birikimi saptanmıştır. 6 olguda (%26.2) vaskülit saptanmış olup, bunların 4'de dermo-epidermal sınırdaki globüler IgM ve bunların ikisinde ek olarak damar duvarında fibrin, C3 birikimi mevcuttur. Böylece toplam 7 olguda (%30.4) birikim saptanmıştır.

Deri bant testinde vaskülit saptanan 6 olgunun 4'ü, Ig ve/veya C birikim saptanan 7 olgunun 5'i seronegatifdir. Bu 5 olgunun 1'i juvenil RA'lidir. 3 olgu altın tedavisi görmüştür. Altın tedavisi görenlerden birinin daha önce seropozitif olduğu bilinirken, diğer ikisinin eski RF hakkında bilgi bulunamamıştır. Seronegatif bulunan son olgunun hastalık yaşı 4 yıl olup altın kullanmamıştır ve eski RF hakkında bilgi bulunamamıştır.

Böbrek biopsisi örneklerinin ışık mikroskopik incelemesinde 5 olgu (%19.2) normal bulunmuştur. 8 olguda (%30.7) normal glomerullerin yanında bir veya iki tane hyalinize glomerul, bazılarında tubuler atrofi odakları, yer yer hafifçe genişlemiş tübül lümeninde hyalen bir materyal

birikimi ve interstisyumda mononukleer hücre infiltrasyonu saptanmıştır.Bu 8 olgunun birinde(2. olgu) çok hafif segmental IgG, birinde(20. olgu) damar duvarında C3 birikimi saptanmıştır.9 olguda(%34.6) ışık mikroskopisinde mesangial hücre proliferasyonu ve bazılarında mesangial matriks artımı saptanmıştır.Bu 9 olgunun If incelemesinde, birinde IgG ve IgA, birinde IgG ve IgM, birinde C3 birikimi saptanmıştır.Bir olguda(25. olgu) tubulointerstisyel nefrit(TIN) mevcuttur.Bu olgunun If incelemesinde damar ve tübül duvarında C3 birikimi bulunmuştur.Bir olguda(8. olgu) membranoproliferatif GN (MPGN) saptanmıştır.Bu olgunun ışık mikroskopisinde, mesangial hücre proliferasyonu, bazal membran kalınlaşması, kresent oluşumu, If incelemesinde bazal membran boyunca C1q, C3, IgG, IgA, IgM birikimi mevcuttur.Bir olguda(11. olgu) fokal proliferatif GN (FPGN) saptanmıştır.Bu olgunun ışık mikroskopisinde görülen glomerullerin birkaçında segmental veya global hücre proliferasyonu ve mesangial matriks artımı, If incemesinde bazal membran boyunca IgG, C₃ ve interstisyel damar duvarlarında C3 birikimi mevcuttur.Bir olguda(26. olgu) membranöz GN (MGN) saptanmıştır.Bu olguda ışık mikroskopisinde bazal membranda kalınlaşma, mesangial matrikste artma, mesangial hücrelerde segmental proliferasyon, epitelial hücrelerde hafif proliferasyon, If incelemesinde bazal membran boyunca IgG saptanmıştır.Sonuç olarak ışık mikroskopisinde toplam 13 olguda(%50) anormal bulgu saptanmıştır.If incelemede 9 olguda(%34.6) birikim mevcuttur.6 olguda IgG 5 olguda C3, 2'ser olguda IgA ve IgM birikimi saptanmıştır.Olgularımızda amiloidoza rastlanmamıştır.

Böbrek biopsisi sonuçlarının değerlendirilmesinde, tubulointerstisyel nefrit saptanan olgu,romatoid nefropati olarak düşünülmediğinden negatif olarak kabul edilmiştir.

Böbrek biopsisi pozitif bulunan 12 olgunun yaş ortalaması 35.1, hastalık yaşı ortalaması 7.7 yıl ve hastalık başlangıç yaşı ortalaması 27.4'dür(Tablo 5).Bu olguların 2'si juvenil RA'lidir.Erişkin RA'li olguların 1'i(%10) 1. evrede, 4'ü(%40) 2. evrede, 5'i(%50) 3. evrededir.Böbrek biopsisi pozitif bulunan erişkin RA'li 10 olgunun 7'sinde(%70) deforme,

7'sinde(%70) kas atrofisi, 8'de(%80) aktif artrit mevcuttur(Tablo 10). Bu olgularda romatoid nodül saptanmamıştır.

Böbrek biopsisi pozitif bulunan 12 olgunun 4'de(%33,3) kreatinin klirensinde azalma,5'de(%41,7) serum albuminde azalma, 7'de(%58,3) globulinde artma saptanmıştır(Tablo 10).Ig bakılan 11 olgunun 4'de(%36,4) IgG, 5'de(%45,4) IgM ve 2'sinde(%18,2) IgA yüksek bulunmuştur.CRP 10 olguda(%83,3), ANA 2 olguda(%16,7) pozitifdir.C3 3 olguda yüksek,SLE ile çakışan 26. olguda düşük, diğerlerinde normal bulunmuştur.Olguların 6'sı (%50) seropozitif, 6'sı seronegatifdir.Diğer bir ifadeyle, 17 seropozitif olgunun 6'sında(%35,3), 9 seronegatif olgunun 6'sında(%66,7) böbrek biopsisi pozitif bulunmuştur(Tablo 11).

Böbrek biopsisi pozitif bulunan 12 olgunun idrar incelemelerinde;10'da(%83,3) proteinüri, 3'de(%25) mikroskopik hematüri,4'de(%33,3) lökositüri, 2'sinde(%16,7) normal bulunmuştur(Tablo 10).

Deri bant testi, böbrek biopsisi pozitif bulunan olgulardan 11'de yapılmıştır.Işık mikroskopisinde 1'de normal sonuç,5'de(%45,4) perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, 5'de(%45,4) vaskülit; If incelemede 6'sında(%54,5) birikim saptanmıştır(Tablo 13).

El grafilerinin incelenmesinde, 18 olguda(%69,2) yumuşak doku şişliği, 22 olguda(%84,6) ışın geçirgenliğinde artma, 17 olguda(%65,4) eklem aralığında daralma, 11 olguda(%42,3) subkondral kistik lezyonlar, 5 olguda(%19,2) subluksasyon, 3 olguda(%11,5) ulna stiloidinde erezyon saptanmıştır.Jüvenil RA'li bir olguda normal bulunmuştur.

O l g u				Hastalık		Klinik	Romatoid
No	Ad/Soyad	Cinsiyet	Yaş	yaşı(yıl)	evresi	Aktivite	Nodül
1	H A	E	37	1	1	+	-
2	F P	K	52	10	3	+	+
3	L I	E	14	7	JRA	+	-
4	M A	K	55	15	3	+	-
5	Z T	K	43	9	3	+	-
6	H T	K	31	4	2	+	-
7	P B	K	52	20	4	-	-
8	P E	K	35	8	2	+	-
9	İ A	E	56	1	1	+	-
10	A D	E	44	5	2	-	-
11	F Ş	K	20	3	2	+	-
12	N Ö	K	32	6	2	+	-
13	T A	K	43	10	3	+	-
14	E C	K	40	15	3	+	-
15	C İ	E	24	1	1	+	-
16	N Ç	K	49	10	3	-	-
17	D T	K	31	7	3	-	-
18	A C	E	37	3	1	+	-
19	Ş Ş	K	20	9	JRA	+	-
20	H D	K	29	5	2	-	-
21	M S	K	50	10	3	+	-
22	B A	k	48	2	2	+	-
23	Ş I	K	60	7	2	-	-
24	M E	E	38	2	2	+	+
25	K M	K	56	2	2	-	-
26	A A	K	32	8	3	+	-

Tablo 4/a: Romatoid artritisi olan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri.

No	Deformite	Kas atrofisi	Sedim. mm/h	Hb. % gm	Üre % mg	Krea. % mg	Krea.Kli- rensi ml/dk
1	-	-	99	10	19	1	100
2	+	+	61	6,3	27	0,8	91
3	-	-	54	9,3	29	0,6	41
4	+	+	60	9	38	0,7	46
5	+	+	95	7,5	18	0,6	56
6	+	+	77	6,8	23	0,5	115
7	+	+	40	10,1	35	0,5	119
8	+	-	48	8,2	50	1,1	142
9	-	-	76	11,6	19	0,5	140
10	+	+	17	14,1	43	0,8	128
11	-	+	68	9	33	0,7	110
12	+	+	60	10,7	35	0,8	61
13	+	+	105	7,5	50	1,1	55
14	+	+	50	10,7	32	0,8	103
15	-	-	83	12,3	31	0,8	121
16	+	+	85	10,2	36	0,8	95
17	+	+	50	10,1	34	0,6	34
18	-	-	40	13	35	1,1	72
19	-	-	112	8,5	28	0,5	136
20	-	-	24	12,3	32	0,7	71
21	+	+	82	12,3	17	0,6	61
22	-	-	132	10,1	31	0,4	50
23	-	-	38	10,4	37	1,2	55
24	+	+	51	13	20	1	85
25	-	+	58	11,8	108	2,7	45
26	+	+	74	8,5	247	4,2	118

Tablo 4/b: Romatoid artritisi olguların klinik ve laboratuvar özellikleri.

No	S ₂ alb. % gm	S ₂ glob. % gm	Latex IU/ml	CRP % mg	ANA	C3 % mg	IgG % mg	IgM % mg	IgA % mg
1	3,5	2,9	320	++++	-				
2	3,8	3,8	240	++++	1/40,Gr				
3	3,8	3,2	-	++++	-	120	1440	280	260
4	3,7	2,7	240	++++	-	130	1440	280	340
5	3,1	3,2	400	-	-				
6	3,2	3,5	-	++++	-	80	2220	325	362
7	3,1	2,9	200	++++	-	116	2020	325	400
8	2,4	2,2	-	-	1/20,Gr	96	1140	356	156
9	2,6	3,5	280	++++	-	116	1530	152	506
10	3,9	3,7	280	+++	-	86	3160	222	400
11	3,7	3,6	-	++++	-	120	2220	325	670
12	4,1	2,8	-	-	-	116	1440	240	340
13	3,9	3,5	240	+++	-	84	2220	238	200
14	3,9	2,3	-	96	-	126	800	366	196
15	3,8	3,5	240	96	-				
16	3,5	2,8	280	48	-	84	560	266	410
17	3,2	2,8	360	6	1/40,Gr	94	1260	244	360
18	4,0	4,0	160	-	-	116	1800	152	322
19	4,3	3,6	-	++++	-	134			
20	4,3	2,9	320	48	-	146			
21	4,0	3,2	200	24	-	116			
22	3,5	3,0	240	96	1/80,P	116			
23	4,1	2,8	-	-	-				
24	3,8	2,2	280	96	-	184			
25	3,9	2,7	-	96	-	104	1260	238	302
26	1,8	4,5	480	24	-	28	1440	376	260

Tablo 4/c: Romatoid artritisi olan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri. Gr: Granüler tip, P: Periferik tip.

No	İdrar		Deri Bant Testi		Böbrek Biopsisi	
	protein	sediment	Işık Mik.	İf Mik.	Işık Mik	İf Mik.
1	eser	normal			normal	normal
2	eser	normal	normal	normal	normal	IgG
3	0,42	normal	Vaskülit	IgM	M H	normal
4	eser	15-20 Lök.	Vaskülit	normal	M H	normal
5	eser	20-25 Lök.			normal	normal
6	eser	normal	Vaskülit	IgG,C3	M H	normal
7	0,63	normal	P V İ	normal	normal	normal
8	7,5	20-25 Lök.,Erit.	Vaskülit	IgM	MPGN	C1q,C3,IgG,IgA,IgM
9	eser	normal	P V İ	normal	M H	IgG,IgA
10	normal	normal	P V İ	C3,fibrin	M H	normal
11	eser	15-20 Erit.	Vaskülit	IgM	FPGN	IgG,C3
12	normal	normal	P V İ	IgM	normal	normal
13	eser	8-10 Lök.	P V İ	normal	M H	normal
14	eser	normal	P V İ	normal	M H	IgG,IgM
15	normal	normal	P V İ	normal	normal	normal
16	eser	normal	P V İ	normal	normal	normal
17	normal	normal	P V İ	normal	M H	normal
18	normal	normal	P V İ	normal	normal	normal
19	eser	normal			M H	C3
20	0,42	8-10 Lök.	P V İ	normal	normal	C3
21	eser	normal	P V İ	normal	normal	normal
22	0,42	20-25 Lök.	P V İ	normal	normal	normal
23	eser	normal	normal	normal	normal	normal
24	eser	normal	normal	normal	normal	normal
25	eser	Bol Lök.	Vaskülit	normal	T İ N	C3
26	3,0	20-25 Lök.,Erit.	P V İ	IgG,IgA,IgM	MGN	IgG

Tablo 4/d: Romatoid artritisi olan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri. MH: mesangial hipersellülerite, PVİ: perivasküler infiltrasyon, MPGN: membranoproliferatif GN, FPGN: fokal proliferatif GN, MGN: membranöz GN, TİN: tubulointerstisyel nefrit.

		Erişkin RA'li Olgular	Jüvenil RA'li Olgular	Tüm Olgular
Olgu Sayısı		24	2	26
Cinsiyet Dağılımı	Erkek	6	1	7
	Kadın	18	1	19
Yaş Ortalaması (yıl)	Erkek	39,3	14	35,7
	Kadın	42,1	20	40,9
	B B P	38,7	17	35,1
	B B N	45,6	-	45,6
	Tüm Olgular	41,4	17	38,8
Hastalık Yaşı Ortalaması (yıl)	Erkek	2,6	7	3,3
	Kadın	8,4	9	8,5
	B B P	7,6	8	7,7
	B B N	6,8	-	6,8
	Tüm Olgular	6,9	8	7
Hastalık Başlangıç Yaşı Ortalaması (yıl)	Erkek	36,6	7	32,4
	Kadın	33,7	11	32,5
	B B P	31,1	9	27,4
	B B N	37,1	-	37,1
	Tüm Olgular	35,1	9	33,1

Tablo 5: Olguların cinsiyet dağılımı, yaş, hastalık yaşı ve hastalık başlangıç yaşı ortalama değerleri. BBP: böbrek biopsisi pozitif olan olgular, BBN: böbrek biopsisi negatif olan olgular.

	Seropozitif Olgular		Seronegatif Olgular		Toplam	
	No	%	No	%	No	%
Toplam Olgu Sayısı	17	65.4	9	34.6	26	100
C-Reaktif Protein						
Normal	3	17.6	3	33.3	6	23.1
Yüksek	14	82.4	6	66.7	20	76.9
Antinükleer Antikor						
Negatif	14	82.4	8	88.9	22	84.6
Pozitif	3	17.6	1	11.1	4	15.4
Deri Bant Testi						
Yapılmayan	2	11.8	1	11.1	3	11.5
Histoloji						
Normal	2	13.3	1	12.5	3	13.1
Perivasküler infiltrasyon	11	73.4	3	37.5	14	60.7
Vaskülit	2	13.3	4	50.0	6	26.2
İmmunofluoresan						
Birikim yok	13	86.7	3	37.5	16	69.6
Birikim var	2	13.3	5	62.5	7	30.4
Kan Proteinleri						
Albumin						
Normal	12	70.6	7	77.8	19	70.1
Azalmış	5	29.4	2	22.2	7	26.9
Globulin						
Normal	10	58.8	6	66.7	16	61.5
Artmış	7	41.2	3	33.3	10	38.5

Tablo 6: Seropozitif ve seronegatif olgularda immunohistoşimik bulgular.

Yaş Grupları	Böbrek Biopsisi Pozitif Olgular		Böbrek Biopsisi Negatif Olgular	
	No	%	No	%
-20	3	25,0	-	-
21-30	-	-	2	14,2
31-40	5	41,6	4	28,6
41-50	2	16,7	4	28,6
51-60	2	16,7	4	28,6
Toplam	12	100,0	14	100,0

Tablo 7: Böbrek tutuluşu ile hasta yaşı arasındaki ilişki.

Yaş Grupları	Böbrek Biopsisi Pozitif Olgular		Böbrek Biopsisi Negatif Olgular	
	No	%	No	%
-20	3	25,0	-	-
21-30	5	41,7	3	21,4
31-40	3	25,0	7	50,0
41-50	-	-	2	14,3
51-60	1	8,3	2	14,3
Toplam	12	100,0	14	100,0

Tablo 8: Böbrek tutuluşu ile hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişki.

Hastalık Yaşı(yıl)	Böbrek Biopsisi Pozitif Olgular		Böbrek Biopsisi Negatif Olgular	
	No	%	No	%
1-5	4	33,3	7	50,0
6-10	7	58,4	6	42,8
11-15	1	8,3	-	-
16-20	-	-	1	7,2
Toplam	12	100,0	14	100,0

Tablo 9: Böbrek tutuluşu ile hastalık yaşı arasındaki ilişki.

	Böbrek Biopsisi Pozitif Olgular		Böbrek Biopsisi Negatif Olgular	
	No	%	No	%
Klinik Aktivite*	8	80,0	9	64,3
Deformite*	7	70,0	8	57,1
Kas Atrofisi*	7	70,0	9	64,3
S. Albuminde azalma	5	41,7	2	14,3
S. Globulinde artma	7	58,3	3	21,4
IgG artışı**	4	36,4	1	20,0
IgM artışı**	5	45,4	1	20,0
IgA artışı**	2	18,2	-	-
CRP pozitifliği	10	83,3	10	71,4
ANA pozitifliği	2	16,7	2	14,2
Kreatinin klirensinde azalma***	4	33,3	4	28,6
İdrar incelemesi				
Normal	2	16,7	3	21,4
Proteinüri	10	83,3	11	78,6
Mik. hematüri	3	25,0	-	-
Lökositüri	4	33,3	4	28,6

Tablo 10: Böbrek biopsisi pozitif ve negatif olan olgularda bazı klinik ve laboratuvar değişkenler.

*: Sadece erişkin RA'li olgular karşılaştırılmıştır(10 olgu).

** : Biopsisi pozitif olan 11 olguda, negatif olan 5 olguda bakılmıştır.

***: 60 ml/dk nın altındaki değerler azalmış kabul edilmiştir.

	RF Pozitif		RF Negatif		Toplam Olgu	
	No	%	No	%	No	%
Böbrek Biopsisi Pozitif Olgular	6	35,3	6	66,7	12	46,2
Böbrek Biopsisi Negatif Olgular	11	64,7	3	33,3	14	53,8
Toplam Olgu Sayısı	17	100,0	9	100,0	26	100,0

Tablo 11: Böbrek tutuluşu ile RF arasındaki ilişki.

	ANA Pozitif		ANA Negatif		Toplam Olgu	
	No	%	No	%	No	%
Böbrek Biopsisi Pozitif Olgular	2	50,0	10	45,5	12	46,2
Böbrek Biopsisi Negatif Olgular	2	50,0	12	54,5	14	53,8
Toplam Olgu Sayısı	4	100,0	22	100,0	26	100,0

Tablo 12: Böbrek tutuluşu ile ANA arasındaki ilişki.

	Histolojik İnceleme						İf inceleme			
	Normal		P V İ		Vakülit		İf (+)		İf (-)	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Böbrek Biopsisi Pozitif Olgular	1	33,3	5	35,7	5	83,3	6	85,7	5	31,3
Böbrek Biopsisi Negatif Olgular	2	66,7	9	64,3	1	16,7	1	14,3	11	68,7
Toplam Olgu Sayısı	3	100,0	14	100,0	6	100,0	7	100,0	16	100,0

Tablo 13: Böbrek tutuluşu ile deri bant testi arasındaki ilişki.

PVİ: Perivasküler infiltrasyon, İf: immunofluoresan

Çalışmalar	Normal	Mesangial Değişiklikler	Membranöz GN	Proliferatif GN	Membrano-proliferatif GN	Fokal Proliferatif GN	Tubulo-interstisyel Nefrit	Renal Vaskülit	Amiloidoz
Bizim Çalışmamız*	n:26 %	9 34,6	1 3,8	-	1 3,8	1 3,8	1 3,8	-	-
Salamon ve ark.*	n:18 %	7 38,9	-	-	-	-	-	-	-
Camp ve ark.*	n:30 %	-	2 6,6	-	-	-	-	1 3,3	1 3,3
Hordon ve ark.**	n:21 %	15 71,4	1 4,7	-	-	1 4,7	-	-	-
Helin ve ark.**	n:39 %	11 28,2	9 23,1	-	-	-	-	-	18 46,1
Sellars ve ark.**	n:30 %	13 43,3	9 30,0	-	-	-	-	-	-
Orjavik ve ark.**	n:14 %	5 35,7	-	-	-	-	-	-	-
Boers ve ark.**	n:132 %	-	9 6,8	11 8,3	1 0,7	-	3 2,2	8 6,1	14 11,0
Ramirez ve ark.**	n:76 %	27 38,0	-	3 3,9	-	-	-	7 9,2	5 6,5

Tablo 14: Olgularımızın böbrek biopsisi histolojik bulgularının literatürdeki verilerle karşılaştırılması. * : Seçilmemiş olguları içeren çalışmalar, ** : Klinik renal hastalığı olan olguları içeren çalışmalar, *** : Otopsi çalışmaları.

T A R T I Ő M A

Olgularımızın yaş, cinsiyet, RF, ANA, C3 gibi özellikleri klasik bilgilerle uyumludur. Erişkin RA'li olgularda RF %70.8, ANA %15.4 sıklığında pozitif bulunmuştur. Klasik bilgi olarak RA'li olgularda RF olumluluğu %70-80, ANA olumluluğu %10-20'dir(22). C3, hipokomplementemi saptanan ve SLE ile çakışan bir olgu hariç bırakılırsa, geriye kalan 20 olgunun 5'de(%25) yüksek, 15'de(%75) normaldir. RA'te serum kompleman seviyeleri normal veya artmış iken sinovial sıvıda ise genellikle düşüktür. Bu eklem içinde kompleman aktivasyonunun göstergesidir(22,23,25). Ancak şiddetli eklem hastalığına, subkutanöz nodüllere, sık enfeksiyona ve yüksek RF, ANA seviyelerine sahip olgularda hipokomplementemi saptanabilmektedir(23).

Çalışmamızda biopsi yapılan 26 olgunun 13'de(%50) ışık mikroskopisinde anormal bulgu saptanırken, 9'da(34.6) If incelemede Ig ve/veya C birikimi saptanmıştır. En çok 9 olgu(%34.6) ile mesangial hücre proliferasyonu saptanmıştır. Bunların bazılarında matriks artımı da mevcuttur. Birer olguda membranoproliferatif GN, fokal proliferatif GN, membranöz GN ve tubulointerstisyel nefrit saptanmıştır.

Minimal veya hafif idrar bulgusu olan RA'li olgularda, mesangial hücre proliferasyonu ve/veya matriks artımı sıklıkla saptanmaktadır(31,32, 33,35). Bu lezyonların spesifik romatoid lezyon olduğu öne sürülmüş, fakat daha sonra kabul edilmemiştir(1). Orjavik ve ark. 14 olgunun 5'de(%35.7), Ramirez ve ark. 76 olgunun %38'de, Salomon ve ark. 18 olgunun 7'de(%38.9), Sellars ve ark. 30 olgunun 13'de(%43.3) mesangial hücre proliferasyonu ve/veya matriks artımı saptamışlardır(31,32,33,35).

Mesangial proliferasyon saptanan olgularımızın birinde IgG ve IgA, birinde IgG ve IgM, birinde C3 olmak üzere toplam 3 olguda(%33.3) If incelemede birikim saptanmıştır. Orjavik ve ark. 5 olgunun 3'de(%60), Sellars ve ark. 9 olgunun 2'de(%22.2) Ig ve/veya C birikimi saptamışlardır (31,35). Salomon ve ark. nın tüm olgularında birikim saptanmamıştır(33).

Böbrek biopsisinde mesangial hücre proliferasyonu ile IgG ve IgM birikimi saptanan 14. olgu biopsiden bir ay öncesine kadar toplam 44 enjeksiyon altın kullanmıştır. Mesangial GN altına bağlı immün kompleks aracılı GN tiplerinden birisidir(3,18,37). Seronegatif bulunan bu olgunun bir yıl önce seropozitif olduğu bilinmektedir. Bu, seronegativite ile altın nefropatisinin, altının iki bağımsız sonucu olduğu hipotezini destekler özelliktedir.

Membranoproliferatif GN saptanan 8. olgu, klinik olarak nefrotik sendroma sahiptir. 8 yıllık RA'li olan olgu, 5 yıl önce 20 enjeksiyon altın kullanmıştır. Nefrotik sendrom, günde 300 mg D-Penisillamin tedavisinin ilk ayının sonunda ortaya çıkmıştır. Olguda D-Penisillaminin kesilerek, biopsi sonrası prednisolon+azathioprine tedavisine başlanmıştır. Olgunun takibinde 9 ay sonra, proteinüri günde 7.5 gramdan 1.4 grama düşmüş, serum albumini %2.4 gramdan %4.1 grama yükselmiştir. 14 ay sonraki kan ve idrar incelemeleri ise normal bulunmuştur. Bu olguda böbrek patolojisi D-Penisillamin tedavisine başlanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkmıştır. Bu nedenle bu ilaca bağlanmıştır. D-Penisillamin tedavisi sırasında daha çok membranöz GN, nadir olarak da kresentik GN ve proliferatif GN oluşabilmektedir(30). Williams ve ark. D-Penisillamin tedavisinin 6. ayında proliferatif GN gelişen, böbrek fonksiyonları hızla bozulan bir olgu bildirmişlerdir(41). Bu olguda steroid+azathioprine tedavisi ile iyileşme olmuştur. Literatürde D-Penisillamine bağlı membranoproliferatif GN ile ilgili bir yayın bulunmamıştır.

Fokal proliferatif GN saptanan 11. olguda böbrek biopsisi altın tedavisinin 20. ayında, poliklinik takibinde son 9 aydır sebat eden mikroskopik hematüri nedeniyle yapılmıştır. Olguda altın tedavisi kesilip, methotrexate tedavisine başlanmıştır. Olgunun 3 ay sonraki idrar tetkiki normal bulunmuştur. Böbrek patolojisi altın tedavisine bağlanmıştır. Seronegatif olan bu olgunun, altın tedavisine başlanmadan önce, kliniğimizde yatarken yapılan RF ve deri bant testi negatif bulunmuştur.

Tubulointerstisyel nefrit saptanan 25. olgunun idrar mikroskopisinde her seferinde bol lökosit, idrar kültüründe E. Coli, intravenöz

pyelografisinde pyelonefrit ile uyumlu değişiklikler saptanmıştır.Bu biopsi bulgusu romatoid nefropatiye dahil edilmemiştir.Özellikle RA'li kadın olgularda, üriner yol enfeksiyonu ve pyelonefrit sıklıkla görülmektedir. Pyelonefrit,kadın olgularda önemli ölüm nedenlerinden biridir(26).Bir çalışmada 155 RA'li olgunun %40'da üriner yol enfeksiyonu saptanmıştır(36). Boers ve ark. nın nekropsisi çalışmasında, 132 olgunun 3'de pyelonefrit mevcuttur(4).Bu, RA'li olgularda enfeksiyonlara karşı artmış eğilimin bir sonucudur(20,22).Polimorf lökositlerin kemotaktik fonksiyonunda azalma tedavide kullanılan ilaçlar gibi birçok faktörler enfeksiyonlara eğilimin artmasında rol oynamaktadır(22).Ramirez ve ark. nın otopsi çalışmasında, özellikle kortikosteroid kullanan olgularda enfeksiyonlardan ölüm,kardiovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır(32).

Membranöz GN saptanan 26. olguda RA ile SLE birlikte mevcuttur. 8 yıldır RA tanısı ile NSAİİ ve steroid kullanan olguda, ellerinde deforme ve kas atrofisi ile karakterli artrit,el grafisinde 3. evre RA ile uyumlu, (SLE'da saptanmayan) erosiv değişiklikler ve yüksek RF titresini yanında; 1982 SLE tanı kriterlerinden malar rash, fotosensitivite,oral ülser serozit,böbrek tutuluşu ve anti-DNA antikoru mevcuttur.1 aylık anamnez veren olguda kliniğimize yatışta, yüz ve bacaklarda ödem, hipertansiyon, perikardit, plörezi, oligüri, üre ve kreatinin yüksekliği, hipoalbuminemi, idrarda proteinüri, eritrositüri, lökositüri saptanmıştır.Hastaya periton diyalizi uygulanmış, daha sonra steroid+azathioprine tedavisine başlanmıştır.Olgu normal üre, kreatinin, kreatinin klirensi,minimal idrar bulguları ile taburcu edilmiştir.5 ay sonraki kontrolde kan basıncı, üre ve kreatinin değerleri, idrar incelemesi normal bulunurken, tedaviyi kendiliğinden bırakan olguda plörezi ve artrit alevlenmesi saptanmıştır.

Bu olgudaki böbrek hastalığı,RA'e ilave olan SLE'a bağlanmıştır. SLE tanısı böbrek hastalığının ortaya çıkmasından sonra konmuştur.Cohen ve Webb 1 ile 24 yıl sonra SLE gelişen 11 RA'li olguyu rapor etmişlerdir(9). Yazarlara göre, bu olgularda SLE başlangıcı, sıklıkla idrar anormalliğinin ortaya çıkmasıyla saptanmaktadır.Akikusa ve ark. SLE veya diğer kollajen doku hastalıkları ile çakışan ve GN gelişen RA'li olguları, romatoid

nefritlerin 2. grubuna dahil etmişlerdir(Tablo 3) (1).Bu olgulardaki böbrek lezyonlarının, RA ile çakışan ikinci hastalığa bağlı olduğu öne sürülmektedir.RA ile çakışan SLE'lu olgularda, lupus nefritinin daha hafif olmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir(9).Bizim olgumuz ağır bir klinik tablo oluşturmuş, ancak tedaviye iyi yanıt vermiştir.

Olgularımızda renal amiloidoz saptanmamıştır.Bu, 8 ve 26. olgular hariç, diğer olgularda proteinürinin hafif olması ve son dönem böbrek hastalığının olmaması ile açıklanmaktadır.Renal amiloidoz, kendisini sıklıkla massif proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile göstermektedir.Olguları, bizim olgularımıza benzer olan Salomon ve ark. da amiloidoz saptamada başarısız olmuşlardır(33).Diğer taraftan, amiloidin küçük miktarlarının tanısında elektron mikroskopisinin gerektiği bildirilmektedir(13,32).Kliniğimizde massif proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma nedeniyle yatırılan, amiloidoz düşünülen, ancak son dönem böbrek hastası olduğu için biopsi yapılmayan olgularımız da mevcuttur.

Çalışmamızda biopsi bulguları, birçok klinik ve laboratuvar değişkenlerle karşılaştırılmıştır.

Böbrek biopsisi pozitif olan olgularla,negatif olanlar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktur.Hasta yaşı ve hastalık başlangıç yaşı ortalamaları, biopsi bulgusu olan olgularda daha küçük iken, hastalık yaşı ortalaması ise daha büyüktür(Tablo 5).Klinik aktivite, deformite, ve kas atrofisi biopsisi pozitif olgularda daha sık olarak saptanmıştır.Bazı yazarlar, ekstra-artiküler bulguların hastalığın süresi ile ilişkili olduğu, bazıları ise eklem aktivitesi azaldığı zaman görüldüğü fikrine sahiptirler(15).Diğer bir görüş, RA'te böbrek bozukluğunun, hastalığın şiddeti ve aktivitesi ile ilgili olduğudur(33).

Böbrek biopsisi pozitif olgularda, serum albuminde azalma, globulinde ve Ig'lerde artma,kreatinin klirensinde azalma ve CRP pozitifliği daha sık bulunmuştur.Literatürde bu değişkenlerle ilgili kıyaslamalı bir çalışma bulunmamıştır.Albuminde azalma,gamma globulinde artma RA'li olgularda geç safhada sıklıkla saptanmaktadır(25).Kreatinin klirensi

hastalığın süresi ve derecesi ile ilgili olarak, sıklıkla azalmış bulunmaktadır(34). Bir çalışmada, olguların %36'da azalmış bulunmuştur(29). Başka bir çalışmada ise, 30 olgunun 25'de(%83.3) kreatinin klirensi 70 ml/dk'nın altında bulunmuştur(6). Buna karşın belirgin böbrek yetmezliği, RA'te sık değildir(25,32). Saptandığında sıklıkla renal amiloidoza veya pyelonefrite bağlıdır(26).

Çalışmamızda böbrek biopsisi, seropozitif olguların %31.3'de, seronegatif olguların %61.7'de pozitif bulunmuştur(Tablo 11). Böylece, seronegativite ile böbrek patolojisi arasında belirgin bir beraberlik mevcuttur. ANA ile böbrek patolojisi arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(Tablo 12). RA'li olgularda, RF ile nefropatinin kıyaslandığı bir çalışmada, RF'ün varlığı ve titresi ile böbrek hastalığı arasında, negatif veya pozitif bir ilişki bulunamamıştır(17). Buna benzer bir çalışma literatürde yoktur. Olgular hakkında ayrıntılı bilgilerin verildiği bazı çalışmalardan çıkartılan sonuçlar birbirleriyle uyumlu değildir. Salomon ve ark. nın mesangial hücre proliferasyonu saptadıkları 7 olgu seropozitifdir(33). Akikusa ve ark. nın mesangial proliferatif, kresentik, nekrotizan GN saptadıkları 5 olgudan 4'ü seronegatifdir(1). Çalışmamızda, seropozitif olgularda böbrek biopsisinin daha az oranda pozitif olması, RF'ün immun kompleks aracılı böbrek hastalığına karşı koruyucu role sahip olduğu hipotezi ile uyumludur(17,25). Ayrıca altına bağlı GN'lerin ve renal amiloidozun seronegativite ile sıklıkla beraber olduğu bilinmektedir(11,28,37). Sonuç olarak, RA'te böbrek hastalığı, yüksek RF titreleri ile birlikte olan romatoid nodül, vaskülit, pulmoner fibrozis gibi diğer ekstra-artiküler bulgulardan farklıdır(17).

Ciddi böbrek patolojisi saptanan olgularımızın idrar tetkiklerinde ağır proteinüri ve/veya mikroskopik hematüri mevcuttur. Mesangial değişikliklerin saptandığı olgularda idrar bulguları, biopsisi normal olan olgulardan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Bu, mesangial değişikliklerin sıklıkla subklinik kaldığını göstermektedir. Benzer biopsi bulgularını saptayan Salomon ve ark. bu değişiklikleri, hafif ve nonspesifik olarak yorumlamışlardır(33).

Olgularımızın normal görünümlü derisinden alınan biopsilerinde, ışık mikroskopisinde vaskülit, İf incelemesinde immun birikim saptananlarında, pozitif böbrek biopsisi belirgin olarak daha sıktır(Tablo 13). Westedt ve ark. RA'li olguların klinik olarak normal olan derilerinde IgM ve C komponentlerinin birikiminin, ekstra-artiküler bulguların artmış sıklığı ile birlikte olduğunu saptamışlardır(39).Araştırmacılar klinik olarak vaskülit göstermeyen olgularda, vaskülit oluşturmada yetersiz kalan immun komplekslerin deri kan damarlarında subklinik hasara sebep olduğu görüşüne sahiptirler.Deri bant testinde saptanan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonunun anlamı tam olarak bilinmemektedir.Eklem hastalığının aktivitesi veya ekstra-artiküler bulgular ile uyumlu bulunmamıştır(39).

Çalışmamızda ilaca bağlı GN saptanan 8. ve 11. olguda, böbrekte Ig ve C birikimi,deride vaskülit bulgusu ve Ig birikimi ile beraberdir. Diğer olgularda saptanamayan bu beraberlik dikkat çekicidir.İlaca bağlı immun kompleks aracılı GN'in, ilacın oluşturduğu sistemik olayın bir parçası olması veya zeminde mevcut subklinik immunolojik olayda, ilacın tetik çekici olarak rol oynaması olasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda ilaca bağlı olmaksızın olgularımızın %36'da saptadığımız mesangial hücre proliferasyonu ve bazılarında matriks artımı, hastalığın süresi, aktivitesi, derecesi, RF'ün negatifliği, deri bant testinde vaskülit bulgusu ve Ig birikimi ile sıklıkla beraberdir. RA'te böbrekte saptanan bu morfolojik değişiklikler sıklıkla subklinik kalmakta, zaman zaman spontan olarak veya tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak manifest duruma geçmektedir.Ayrıca, sıklıkla seronegatif olgularda saptanması nedeniyle, yüksek RF titreleri ile birlikte olan romatoid nodül, vaskülit, pulmoner fibrozis gibi diğer ekstra-artiküler bulgulardan ayrılmaktadır.

Ö Z E T

RA, eklem bulgularının ön planda olmasına karşın, birçok sistemi ilgilendiren ekstra-artiküler bulguların saptanabildiği sistemik bir hastalıktır.

RA'te ekstra-artiküler bulgular arasında en çok tartışılan konulardan biri böbrek hastalığıdır.RA'te böbrek bulguları, minimal idrar bozukluğundan son dönem böbrek hastalığına kadar gidebilmektedir.Ancak başka bir nedene bağlı olmaksızın, sistemik hastalığın bir parçası olarak GN'in görülüp görülmediği halen tartışmalıdır.Bu nedenle, RA'te böbreğin sistemik hastalığa katılıp katılmadığını araştırmak için bu çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada biopsi yapılan 24 erişkin, 2 juvenil RA'li olgunun, 13'de(%50) ışık mikroskopisinde anormal bulgu, 9'da(%34.6) If incelemede Ig ve/veya C komponenti birikimi saptanmıştır.En çok 9 olgu(%34.6) ile mesangial hücre proliferasyonu ve bunların bazılarında matriks artımı saptanmıştır.Birer olguda membranoproliferatif GN, fokal proliferatif GN, membranöz GN ve tubulointerstisyel nefrit saptanmıştır.Membranoproliferatif GN D-Penisillamin tedavisine, fokal proliferatif GN altın tedavisine, membranöz GN ise RA'e ilave olan SLE'a bağlanmıştır.

Mesangial değişiklikler, hastalığın erken yaşda başlaması,süresi aktivitesi, derecesi, RF'ün negatif olması, deri bant testinde vaskülit bulgusu ve Ig birikimi ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur.Seronegatif olgularda daha sık olarak saptanmış olması nedeniyle, yüksek RF titreleri ile birlikte olan romatoid nodül, vaskülit, pulmoner fibrozis gibi diğer ekstra-artiküler bulgulardan ayrılmaktadır.Diğer taraftan, mesangial değişikliklerin saptandığı olgularda minimal idrar bulgularının olması, bu morfolojik değişikliklerin subklinik kaldığı şeklinde yorumlanmıştır.

Romatoid nefropatide, glomerullerde Ig ve C komponentlerinin birikiminin saptanması, patogeneizde immün komplekslerin rol oynadığını ima etmektedir. Ancak bunların lupus nefritine göre daha seyrek saptanması, immün komplekslerin rolünün daha az olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, özellikle eklem bulguları ön planda olmasına karşın birçok organı ilgilendiren ekstra-artiküler bulgulara sahip, sistemik bir hastalık olan RA'te böbrekler sıklıkla hastalığa katılmaktadır. Ancak bu katılma genellikle morfolojik düzeyde olmakta ve subklinik kalmaktadır. Zaman zaman bilinmeyen bazı faktörler ile veya tedavide kullanılan ilaçlar ile manifest duruma geçmektedir.



K A Y N A K L A R

- 1-Akikusa B, Irabu N, Kamei K, Tsuchida H, Kondo Y: Glomerulonephritis in patients with rheumatoid arthritis, *Acta Pathol Jpn*, 36(2); 235-252, 1986
- 2-Birth HA, Yu H, Cooper EH: Renal proximal dysfunction in patients with rheumatic diseases, *Br Med J*, 288(6423): 1044-1045, 1984
- 3-Blackwell MR, Hall CL, Tribe CR, Bacon PA: Gold induced nephropathy, *Ann Rheum Dis*, 40: 525, 1981
- 4-Boers M, Croonen AM, Dijkmans BA, Breedveld FC, Eulderink F, Cats A, Weening J: Renal findings in rheumatoid arthritis; Clinical aspects of 132 necropsies, *Ann Rheum Dis*, 46: 658-663, 1987
- 5-Bourke BE, Woodrow DF, Scott JT: Proteinuria in rheumatoid arthritis- drug-induced or amyloid?, *Ann Rheum Dis*, 40: 240-244, 1981
- 6-Camp AV, Mowat AG, Fletcher WB, Dunnill MS, Mc Iver AG: A study of renal disease in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 32: 278-279, 1973
- 7-Carmicheal J, Shankel SW: Effects of nonsteroidal anti inflammatory drugs on prostaglandins and renal function, *Am J Med*, 78: 992-1000, 1985
- 8-Cohen AH: Rheumatoid Arthritis, *Textbook of Nephrology*, Ed: Massry SG, Glasscock RJ, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, s: 6.96
- 9-Cohen MG, Webb J: Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus; report of 11 cases, *Ann Rheum Dis*, 46: 853-858, 1987
- 10-Dilşen N: Kollajen Hastalıklar ve Romatizmal Hastalıkların İmmunolojisi, *Temel ve Klinik İmmunoloji*, Ed: Dilşen N, Sanal Matbaacılık, İstanbul, 1981, s: 238
- 11-Doğanavşargil E, Altınay A, Ündar L, Akçiçek F: Romatoid artritiste amiloidosis sıklığı, *EÜTF Dergisi*, 26: 175-180, 1987
- 12-Evers J, Statz T, Dickmans A, Renner E: Membranous glomerulonephritis in rheumatoid arthritis unrelated to gold or penicillamine treatment, *Clin Nephrol*, 24(3): 159, 1985
- 13-Falck HM, Törnroth T, Skrifvars B, Wegelius O: Resolution of renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis, *Acta Med Scand*, 205: 651-656, 1979

- 14-Gonick HC, Nephropathies of Heavy Metal Intoxication, Gold, Textbook of Nephrology, Ed: Massry SG, Glassock RJ, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, p:6.192
- 15-Gordon DA, Stein JL, Broder I: The extra-articular features of rheumatoid arthritis; A systemic analysis of 127 cases, Am J Med, 54:445-452, 1973
- 16-Halla J, Cassady J, Hardin J: Sequential gold and penicillamine therapy in rheumatoid arthritis, Am J Med, 72:423-426, 1982
- 17-Helin H, Korpela M, Mustonen J, Pasternack A: Rheumatoid factor in rheumatoid arthritis association renal disease and in lupus nephritis, Ann Rheum Dis, 45:508-511, 1986
- 18-Helin H, Korpela M, Mustonen J, Pasternack A: Mild mesangial glomerulopathy; A frequent finding in rheumatoid arthritis patients with hematuria or proteinuria, Nephron, 46:224-230, 1986
- 19-Higuchi A, Suzuki Y, Okada T: Membranous glomerulonephritis in rheumatoid arthritis unassociated with gold or penicillamine treatment, Ann Rheum Dis, 46:488-490, 1987
- 20-Hollingsworth JW, Saykaly RJ: Systemic complications of rheumatoid arthritis, Med Clin North Amer, 61(2):217-228, 1977
- 21-Hordon LD, Sellars L, Morley AR, Wilkinson R, Thompson M, Griffiths ID: Hematuria in rheumatoid arthritis; An association with mesangial glomerulonephritis, Ann Rheum Dis, 43:440-443, 1984
- 22-Hughes GRV: Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Diseases, Ed: Hughes GRV, third edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987, p:102
- 23-Hunder G, McDuffie FC: Hypocomplementemia in rheumatoid arthritis, Am J Med, 54:461-472, 1973
- 24-Husserl F, Shuler S: Gold nephropathy in juvenile rheumatoid arthritis, Am J Dis Child, 133:50-52, 1979
- 25-Katz WA: Rheumatoid Arthritis, Rheumatic Diseases, Ed: Katz WA, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1977, p:385
- 26-Laakso M, Mutru O, Isomaki H, Koota K: Mortality from amyloidosis and renal diseases in patients with rheumatoid arthritis, Ann Rheum Dis, 45:663-667, 1986
- 27-Lévy M, Prieur AM, Gubler MC, Hayem F, Manigne P, Cheron G, Niaudet P: Renal involvement in juvenile chronic arthritis: Clinical and pathologic features, Am J Kidney Dis, IX(2):138-148, 1987

- 28-Maury CP, Teppo AM: Rheumatoid factors and amyloidosis in rheumatoid arthritis, *Br Med J*, 291:1015-1016, 1985
- 29-McCarty DJ: Rheumatoid Arthritis, Arthritis and Allied Conditions, Ed: McCarty DJ, ninth edition, Lea-Febiger, Philadelphia, 1979, p:499
- 30-Muirden KD: The use of chloroquine and D-Penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis, *Med J Aust*, 144:32-37, 1986
- 31-Orjavick O, Brodwall EK, Oystese B, Natvig JB, Mellbye OJ: A renal biopsy study with light immunofluorescent microscopy in rheumatoid arthritis, *Acta Med Scand*, suppl, 645:9-14, 1981
- 32-Ramirez G, Lambert R, Bloomer HA: Renal pathology in patients with rheumatoid arthritis, *Nephron*, 29:124-126, 1981
- 33-Salamon ML, Gallo G, Poon T, Goldblat M, Tchertkoff V: The kidney in rheumatoid arthritis, *Nephron*, 12:297-310, 1974
- 34-Samuels B, Lee JC, Engleman E, Hopper J: Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis: Relationship to gold therapy, *Medicine*, 57:319-327, 1978
- 35-Sellars L, Siamopoulos K, Wilkinson R, Leahapand T, Morley A: Renal biopsy appearances in rheumatoid disease, *Clin Nephrol*, 20:114-120, 1983
- 36-Siegmeth W, Eberl R: Rheumatoid Arthritis: Organ manifestations and complications. *Documenta Geigy*, 1977
- 37-Skrifvars BW, Törnroth T, Tallqvist G: Gold-induced immune complex nephritis in seronegative rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 36:549-556, 1977
- 38-Ting HC, Wang F: Mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis and rheumatoid arthritis, *Br Med J*, 1:270-271, 1977
- 39-Westedt M, Verner B, Meijer C, Daha M, Baldwin W, Cats A: Immunopathological abnormalities in the normal skin of patients with rheumatoid arthritis in relation to clinical and serological findings: a one year follow up study, *Ann Rheum Dis*, 46:213-218, 1987
- 40-Weiss A, Markenson J, Weiss M, Mamerer W: Toxicity of D-Penicillamine in rheumatoid arthritis, *Am J Med*, 64:114-120, 1978
- 41-Williams AJ, Fordham J, Barnes C, Goodvin F: Progressive proliferative glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis treated with D-Penicillamine, *Ann Rheum Dis*, 45:82-84, 1986