

42 Sistemik Lupus Eritematozuslu Olguda Klinikopatolojik Korelasyon¹

THE CLINICOPATHOLOGICAL CORRELATION OF 42 CASES WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Mustafa GÜLLÜLÜ*, Nimet AKTAŞ**, Alpaslan ERSOY***, Şafak GÜÇER****, Mahmut YAVUZ*, Gülaydan FİLİZ*****, Kamil DİLEK*****, Keriman TINAZTEPE*****, Mustafa YURTKURAN*****

* Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Nefroloji-Romatoloji BD,
** Araş.Gör.Dr., Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları AD,
*** Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Nefroloji BD,
**** Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nefropatoloji BD,
***** Prof. Dr., Uludağ Üniversitesi Nefroloji-Romatoloji BD, BURSA
***** Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nefropatoloji BD, ANKARA

Özet

Amaç: SLE'da hastalığın prognozu üzerine en çok etki eden faktörlerden biri renal tutulumdur. Lupus nefritinde klinik ve histopatolojik nitelikler oldukça değişkendir. Tedavi yaklaşımları histopatolojik tiplere göre değişmektedir. Bu çalışmada SLE'un aktif dönemdeki klinik ve laboratuvar bulguları ile renal histopatoloji arasındaki ilişkinin önemi araştırıldı.

Materyal-metod: Bu çalışma 1988-1999 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Romatoloji ve Nefroloji polikliniklerine başvuru renal biyopsi uygulanan 42 (4E, 38K) lupus olgusunda yapıldı. Olgulara ait klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların %11.9'u mezangial proliferatif Tip, %21.4'ü fokal proliferatif Tip, %52.3'ü diffuz proliferatif Tip ve %11.9'u membranöz Tipti. Olguların %14.2'sinde sessiz lupus nefriti mevcuttu. Histopatolojik Tipler arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık gözlenmedi. Mezangial proliferatif (2.0 ± 1.0) ile fokal proliferatif Tipin (5.2 ± 2.8), fokal proliferatif Tip ile membranöz Tipin (1.8 ± 1.3) ve diffuz proliferatif Tip (11.5 ± 4.7) ile diğer histopatolojik Tiplerin aktivite indeksleri arasında anlamlı derecede farklılıklar mevcuttu. Fakat, kronisite indeksleri arasında fark yoktu. Renal histopatolojik tutulumun derecesi ile nefrotik düzeyde proteinüri, hematüri ve hipertansiyon arasında da anlamlı farklılık saptanmadı. Laboratuvar değerlerinden C₃, C₄ ve anti-dsDNA düzeylerinin diffuz proliferatif Tip lupus nefriti olgularını tahmin ettirmede yararlı olabileceği gözlemlendi. Hipertansiyon ve total patolojik indeksleri 12 ve üzerinde olan olgularda kreatinin klerenslerinde belirgin azalma gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamız lupus nefritli olgularda hipertansiyon ve 12'nin üzerinde total patolojik indeks varlığının renal fonksiyonlarda bozulma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Serum üre düzeyi, ANA ve anti-dsDNA titrasyonları gibi bulguların mevcudiyeti bu hastaların renal biyopsisindeki aktivitenin derecesi ile uyumlu olabilir. Ayrıca hematüri olguların aktivite ve total patolojik indekslerinin, artritli olguların ise aktivite indekslerinin, hematürisiz ve artritiz olgulardan anlamlı yüksek olabileceği kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: SLE, Renal tutulum, Klinikopatolojik korelasyon

T Klin Immunol Romatol 2003, 3:59-65

Summary

Purpose: Renal involvement is one of the most important factors that has an effect on the prognosis of systemic lupus erythematosus (SLE). Clinical and histopathological features are quite different in lupus nephritis. Treatment modalities may change according to the histopathological type. In this study the importance of the relationship between the renal histopathology, clinical and laboratory findings of active SLE was investigated.

Materials and methods: This study was performed 42 SLE cases (4 male, 38 female) who were admitted to Uludağ University Medical Faculty Nephrology and Rheumatology polyclinics and had renal biopsy between 1989 to 1999 years. Clinical findings and laboratory findings of the cases were evaluated retrospectively.

Result: 11.9% of the cases had mesangial proliferative, 21.4% focal proliferative, 52.3% diffuse proliferative and 11.9% membranous type changes. 14.2% had silent lupus nephritis. There was no difference between histopathological types when age and sex were considered. When activity indexes were evaluated, there were significant differences between mesangial proliferative (2.0 ± 1.0) and focal proliferative types (5.2 ± 2.8) membranous (1.8 ± 1.3) and focal proliferative types, and diffuse proliferative (11.5 ± 4.7) and other histopathological types. There was no difference between the groups' chronicity indexes. Also no significant difference between the degree of renal histopathological involvement and nephrotic level of proteinuria, hematuria and hypertension was determined. It was noticed that C₃, C₄ and anti-dsDNA might be useful laboratory values in diffuse proliferative lupus nephritis. In cases with hypertension and total pathological index ≥ 12 , significant decrements in creatinine clearances were demonstrated.

Conclusion: Our study has been suggested that the presence of hypertension and total pathologic indexes over 12 in patients with lupus nephritis can be related to the impairment in renal functions. The presence of findings such as serum urea level ANA and anti-dsDNA titers can be correlated with the degree of activity in the renal biopsy of these patients. In addition, we came to the conclusion that the activity and total pathological indexes of cases with hematuria and the activity indexes of cases with arthritis can be significantly higher than those without hematuria and arthritis.

Key Words: SLE, Renal involvement, Clinicopathological correlation

T Klin J Immunol Rheumatol 2003, 3:59-65

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) birçok sistemi etkileyen ve immunolojik doku hasarına yol açan, çeşitli otoantikörlerin varlığı ile karakterize, etyolojisi halen aydınlatılmamış bir immun kompleks hastalığıdır. Tıp alanındaki gelişmelere paralel olarak hastalığın seyri ve prognozunda günümüzde oldukça büyük mesafeler kaydedilmiştir (1-4).

SLE'da renal tutulum genellikle hastalığın ilk 5 yılı içerisinde ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık %5'inde ilk semptomdur. SLE'da klinik belirti veren lupus nefriti sıklığı %50 oranındadır. Elektron ya da immun floresan mikroskobu ile araştırıldığında ise hemen hemen tüm SLE hastalarının böbreklerinde bazı anormallikler saptanabilmektedir (5). Lupus nefritinde klinik ve histopatolojik nitelikler oldukça değişkendir ve lupus nefritinde tedavi yaklaşımları ve prognoz, histopatolojik tiplere göre değişmektedir (6,7).

Bu çalışmada, SLE'un aktif dönemindeki klinik ve laboratuvar bulguları ile renal histopatoloji arasındaki ilişkiyi kendi serimizdeki lupus nefritli hastalarda ortaya koymayı ve bunların renal tutulumun derecesini saptamadaki önemini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Şubat 1988–Mayıs 1999 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Romatoloji ve Nefroloji BD polikliniklerine başvuran ve Amerikan Romatizma Birliği tanı kriterlerine (8) göre SLE tanısı koyduğumuz 42 lupus olgusunda retrospektif olarak yapıldı.

42 (4 erkek, 38 kadın) olgunun ortalama yaşları 27 ± 8 yıl (14 ile 58) idi. Aşkar proteinürisi olanlarda renal tutulumun tipini belirlemek ve proteinürisi olmayan az sayıda hastada ise SLE tanısını teyit etmek amacıyla renal biyopsi yapıldı. Bu hastaların hiçbiri biyopsi alındığı dönemde kortikosteroid ve/veya immunosüpresif tedaviler almıyorlardı. Tanı konulduktan sonra medikal tedavilerine başlandı.

Biyopsi materyallerine hematoxilen-eozin (HE), periyodik asit-Schiff (PAS), Masson Trikrom (MT), periyodik asit gümüş metenamin (PAS-M) boyaları uygulandı. Dosyalarından biyopsi anındaki hastaların yaşları, cinsiyetleri, baş-

urma yakınmaları, anti nükleer antikor (ANA), anti double strain DNA (anti-dsDNA), C₃, C₄, immunglobulin G, A, M düzeyleri, sedimentasyon hızları, hematokrit, lökosit, trombosit sayıları, üre, kreatinin, total protein düzeyleri, serum protein elektroforezleri, günlük proteinüri düzeyleri, idrar sedimentleri ve kreatinin klerensleri kaydedildi.

Klinik ve histopatolojik bulguların kıyaslanması sırasında aşağıda belirtilen tanımlamalar kullanıldı: Proteinüri ≥ 0.5 gr/gün idrarla protein kaybı, Nefrotik sendrom \geq idrarla $3.5 \text{ gr}/1.73 \text{ m}^2/\text{gün}$ protein atılımı (24 saatlik idrarda Esbach yöntemi ile), Hematüri: Santrifüje edilmiş idrar sedimentinin mikroskopik incelemesinde bir büyüme alanında 3'den fazla eritrosit görülmesi, Hipertansiyon: Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg. Üre düzeyi $10\text{-}50 \text{ mg/dl}$, serum kreatinin düzeyi kadınlarda $0.6\text{-}1 \text{ mg/dl}$, erkeklerde $0.8\text{-}1.3 \text{ mg/dl}$, ve kreatinin klerensi $90\text{-}130 \text{ ml/dk}/1.73 \text{ m}^2$ arası değerlerde normal olarak kabul edildi (9-11).

Histopatolojik tiplendirme Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre yapıldı. Daha sonra her biyopside aktivite ve kronisite indeksleri yarı nicel bir derecelendirme sistemi ile değerlendirildi (12-17). Bu indekslerde glomerüler ve tubulointerstisyel lezyonlar 0, 1, 2 ve 3 (+) olmak üzere yarı nicel bir biçimde derecelendirildi. Aktivite indeksleri olarak; glomerüler hiperselülarite, lökosit eksüdasyonu, karyoreksis, fibrinoid nekroz, hücresel kresent, hyalen birikimler ve interstisyel hücresel infiltrasyon değerlendirildi. Toplam skor 24 olacak şekilde derecelendirildi. Kronisite indeksleri olarak; glomerüler skleroz, fibroz kresent, tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis değerlendirilmeye alındılar. Toplam skor 12 olacak şekilde derecelendirme yapıldı. Aktivite ve kronisite indekslerinin toplamı total patolojik skor olarak hesaplandı (14,15).

Klinik ve patolojik bulguların istatistiksel analizinde; Fisher'in kesin ki-kare testi, Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney u-testi, Pearson Korelasyon testi ve Student's t-testi kullanıldı.

Bulgular

WHO sınıflandırmasına göre değerlendirilen olguların %2.3'ü Tip I (1 olgu), %9'u Tip II (5

olgu), %21.4'ü Tip III (9 olgu), %52.3'ü Tip IV (22 olgu) ve %11.9'ı Tip V (5 olgu) idi.

0.5 gr/gün üzerinde proteinüri, idrar sedimentinde hematüri ya da silendirüri, serum üre ve kreatinin değerlerinde yükseklik veya kreatinin klerenslerinde azalma tespit edilmeyen 6 kadın olguda klinik olarak renal tutulum olmadığı belirlendi (Sessiz lupus nefriti). Bu olguların 1'i Tip I, 4'ü Tip II ve 1'i Tip IV'tü. Biyopsi anında hipertansiyonları ve poliserozitelere olmayan bu olguların 4'ünde malar raş, 1'inde fotosensitivite, 1'inde oral ülser, 3'ünde artrit, 2'sinde alopesi, 3'ünde hematolojik tutulum, 1'inde C₃, 3'ünde C₄ düşüklüğü ve 6'sında ANA, 3'ünde anti-dsDNA pozitifliği saptandı. Tip IV'teki olgunun aktiflik indeksi 10 (yüksek) ve kroniklik indeksi 0'dı. Diğerlerinde ise bu değerler sırasıyla 1-3 ve 0-2 arasında idi.

Olguların başvurudaki klinik bulgularına göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu klinik özelliklerin tiplere göre dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Tip I'deki olgu sayısının 1 olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Olgularımızın renal biyopsi yapıldığındaki bazı laboratuvar bulgularının ortalama değerleri histopatolojik tiplere göre tablo 2'de sunulmuştur. Serum C₃ ve C₄ düzeyleri diffüz proliferatif tipte mezangial proliferatif ve membranöz tiplerden

Tablo 1. Olguların başvuruları sırasındaki klinik ve laboratuvar bulgularının histopatolojik tiplendirmeye göre dağılımları

Tip	II n: 5	III n: 9	IV n: 22	V n: 5
Hipertansiyon	1	3	9	-
Malar raş	3	4	10	2
Fotosensitivite	1	1	10	2
Oral ülser	1	-	2	-
Artrit	2	5	14	1
Alopesi	1	3	6	2
Hematolojik tutulum	2	3	11	-
Serozit	-	-	2	1
Hematüri (+)	1	5	17	1
Nefrotik Sendrom (+)	-	2	9	2
Silindirüri (+)	1	3	17	2
Serum kreatinin yüksekliği	-	-	6	-

anlamlı düşüktü. Ayrıca, anti-dsDNA titrasyonları membranöz tipte fokal ve diffüz proliferatif tiplerden anlamlı düşüktü. Diğer bulgular arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Renal biyopsi yapıldığı andaki hematüri, nefrotik düzeyde proteinüri, silendirüri, serum kreatinin değerlerinde yükseklik ve kreatinin klerensleri bakımından gruplar arasında farklılık gözlenmedi (Tablo 1 ve 2). Serum kreatinin yüksekliği mevcut olan 6 olgunun tümü Evre IV'tü.

Toplam 13 olguda hipertansiyon mevcuttu. Bu olguların 9'u Tip IV, 3'ü Tip II ve 1'i Tip I idi.

Tablo 2. Lupus nefritli olguların tiplere göre laboratuvar bulgularının ortalama değerleri

Tip	II n: 5	III n: 9	IV n: 22	V n: 5
Sedimentasyon, mm/saat	20.6 ± 20.3	79.7±31.6	72.3±32.9	84±38.5
Albumin, %	47.02±8.98	44.61±6.9	44.42±6.2	37.8±10
Alfa 2 globulin, %	11.6±3.38	13.04±5.8	13.69±4.4	17.3±12.8
Gamma globulin, %	24.88±5.48	26.4±5.8	25.9±9.2	29.8±4.7
C ₃ , g/dl	51.4±21.7a	50±38.4	27.7±13.6	59.8±33.2a
C ₄ , g/dl	11.7±5.5b	21.2±14.8	7.6±4.2	20.7±10.2b
IgG, g/dl	1927±346	2208±640	2160±705.5	2146±1105.4
IgM, g/dl	151.8±93.2	161.6±62.4	165±89	201.4±85.5
IgA, g/dl	344±199.2	243.2±102.5	290±106.5	309.4±341
ANA titrasyonu	1/320±0	1/271±1/396	1/294±1/284	1/88±1/43
Anti-dsDNA titrasyonu	1/12±1/16	1/27±1/22c	1/30±1/38d	1/4±1/5
Kreatinin Kl., ml/dak	86 ± 34.9	85.6 ± 31.2	64.1 ± 36	95.8 ± 53.4

a p<0.05, Tip IV ile karşılaştırıldı

b p<0.01, Tip IV ile karşılaştırıldı

c p<0.01, Tip V ile karşılaştırıldı

d p<0.05, Tip V ile karşılaştırıldı

Günlük proteinüri düzeyleri 5'inde 3.5 gramın üzerinde, 7'sinde 0.5-3.5 gr arasındaydı. 1'inde ise proteinüri yoktu. Ortalama serum üre düzeyleri 103.3 ± 87.4 mg/dl (17-288), kreatinin düzeyleri 2.1 ± 2.9 mg/dl (0.6-11.7) ve kreatinin klerensleri 53.7 ± 32.4 ml/dak (10-117) idi. Hipertansiyonu mevcut olan lupus nefritli olguların ortalama kreatinin klerensleri, hipertansiyonu olmayanlarından (88.7 ± 34.6 ml/dak) anlamlı düşüktü ($p < 0.01$).

Olgularımızın aktivite, kronisite ve total patolojik indeksleri histopatolojik tiplere göre değerlendirildi (Tablo 3). Fokal proliferatif tipteki olguların ortalama aktivite indeksleri mezangial tiptekilerden, fokal proliferatif tiptekilerin membranöz tiptekilerden ve diffüz proliferatif tiptekilerinki ise diğer tüm histopatolojik tiplerden anlamlı olarak yüksekti. Kronisite indeksleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı. Total patolojik indeksleri karşılaştırıldığında, fokal proliferatif tipteki olgularınki mezangial tiptekilerden ve diffüz proliferatif tiptekilerinki ise diğer tüm histopatolojik tiplerden anlamlı olarak yüksekti.

Ayrıca, tiplendirme dikkate alınmadan 42 olgunun aktivite, kronisite ve total patolojik indekslerinin, klinik ve laboratuvar bulguları ile korelasyonu değerlendirildi. Total patolojik indeks ile serum üre ($r = 0.550$, $p < 0.0001$), kreatinin ($r = 0.328$, $p < 0.05$), ANA titrasyonu ($r = 0.354$, $p < 0.05$) ve anti-dsDNA titrasyonu ($r = 0.398$, $p < 0.01$) arasında pozitif, kreatinin klerensi ($-r = 0.451$, $p < 0.01$) ve C_4 ($-r = 0.361$, $p < 0.05$) arasında negatif korelasyon; aktivite indeksi ile serum üre ($r = 0.390$, $p < 0.05$), ANA titrasyonu ($r = 0.386$, $p < 0.05$) ve anti-dsDNA titrasyonu ($r = 0.462$,

$p < 0.01$) arasında pozitif korelasyon ve kronisite indeksi ile serum üre ($r = 0.382$, $p < 0.05$), kreatinin ($r = 0.581$, $p < 0.0001$) arasında pozitif ve kreatinin klerensi ($-r = 0.422$, $p < 0.01$) arasında negatif korelasyon tespit edildi. Hematüri 24 olgunun ortalama aktivite indeksleri (9.2 ± 5.4) ve total patolojik indeksleri (11.9 ± 5.3), hematürisiz 18 olgununkinden (sırasıyla, 5.0 ± 4.8 ve 6.1 ± 5.3) anlamlı yükseklikler ($p < 0.01$). Artritli 21 olgunun ortalama aktivite indeksleri (9.5 ± 5.4), artritsiz 21 olgununkinden (5.2 ± 4.8) anlamlı yüksekti ($p < 0.01$). Diğer değişkenler arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Total patolojik indeksleri 12 ve üzerinde saptanan 18 olgunun (17'si Tip IV, 1'i Tip III) ortalama kreatinin klerensleri (58.2 ± 29.7 ml/dak) ile total patolojik indeksleri 12'nin altındakilerinki (90.4 ± 37.8 ml/dak) arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.01$).

Tartışma

Lupus nefritinde biyopsinin amacı, tedavi ve prognoz açısından farklılıklar gösterdiği bilinen histopatolojik tiplerinin ayırt edilmesi ve aralarında görülen transformasyonlar ile sessiz lupus nefritinin saptanmasıdır. Bu ayırım esas olarak ışık mikroskopik düzeyde yapılmakta, immunfloresan ve elektron mikroskopi ile de tamamlayıcı bilgiler elde edilmektedir (9,12,15). İnce kesitler, özel boya yöntemleri ile ve yeterli sayıda glomerül incelendiğinde ışık mikroskopinin yeterli olabileceği bildirilmektedir (9). Literatürde lupuslu olguların %12-46'sı Tip II (ortalama %20), %10-41'i Tip III (ortalama %25), %16-64'ü Tip IV (ortala-

Tablo 3. Lupus nefritinde histopatolojik tiplendirmeye göre ortalama aktivite, kronisite ve total patolojik indeks skorları

Tip	II	III	IV	V
Aktivite indeksi	2 ± 1	$5.2 \pm 2.8a$	$11.5 \pm 4.7b,c$	$1.8 \pm 1.3d,e$
Kronisite indeksi	0.4 ± 0.8	1.6 ± 1.9	2.5 ± 3	1.9 ± 1.4
Total patolojik indeks	2.4 ± 0.8	$6.8 \pm 3.6a$	$14 \pm 4b,c$	$3.7 \pm 2.3f$

- a $p < 0.05$, Tip II ile karşılaştırıldı
b $p < 0.001$, Tip II ile karşılaştırıldı
c $p < 0.001$, Tip III ile karşılaştırıldı
d $p < 0.05$, Tip III ile karşılaştırıldı
e $p < 0.01$, Tip IV ile karşılaştırıldı
f $p < 0.01$, Tip IV ile karşılaştırıldı

ma %37) ve %7-35'i Tip V (ortalama %13) olarak bildirilmektedir (9,12,16,17). Oranlarımız genelde bu verilere benzer olmakla birlikte Tip I (%11.9) oranımız nispeten daha az, Tip IV (%52.3) oranımız yüksekti. Bu farklılıklar bize başvuran olguların çoğunluğunda belirgin renal tutulum olması ile açıklanabilir.

Yapılan birçok çalışmada cinsiyet, yaş, ırk, ortalama hastalık süresi, tanı anındaki serum kreatinin düzeyi, nefrotik sendromun varlığı, mikroskopik hematüri ve hipertansiyon gibi klinik ve laboratuvar bulguları ile renal histopatoloji arasındaki korelasyonlar araştırılmıştır. Cilt ve eklem dışındaki diğer sistem bulgularının mevcudiyetinin renal tutulumu tahmin ettirmede kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu konudaki veriler çelişkilidir (12,16-21). Bulgularımıza benzer şekilde, SLE nefriti içeren serilerde yaşın 6-80 arasında değişebildiği, ancak en sık 2. ve 3. dekatta ve bayanlarda daha sık görüldüğü, erkeklerde ise %10-15 oranında olduğu gösterilmiştir (9,22). Bazı araştırmacılar genç yaşta ve erkek hastalarda lupus nefritinin prognozunun daha kötü olduğunu, bunun da diffüz proliferatif tip lupus nefriti sıklığının artışı ile ilişkili olduğunu bildirmektedirler (9,12). Ancak olgularımızın değerlendirilmesinde bazı çalışmalara benzer şekilde bizde yaş ve cinsiyet ile histopatolojik tipler arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenemedi (16,19,20).

Birçok seride klinik olarak renal tutulumu gösterecek bulgu olmaksızın renal biyopsi uygulanan olgularda çoğu Tip II veya III olmak üzere %15-35 oranında sessiz (silent) lupus nefritine rastlanmaktadır (9,23,24). Olgularımızın sadece 6'sında (%14.2) sessiz lupus nefriti saptadık (1'i Tip I, 4'ü Tip II ve 1'i Tip IV lupus nefriti). Bu nedenle birçok araştırmacı, erken ve etkili tedavi ile düzeltilebilecek lezyonları yakalamak için her lupus olgusuna (25,26), bir grup araştırmacı ise eklem ve deri dışında diğer sistemleri tutan aktif lupusu olan ya da lezyonların daha gizli seyredebileceği özellikle 30 yaş altındaki olgulara renal biyopsi önermektedir (9).

SLE nefritinde diffüz proliferatif tipin diğer tiplere göre daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir. 1964 yılında oluşturulan yarı nicel

derecelendirme sistemi son yıllarda önem kazanmıştır. Özellikle diffüz proliferatif tipteki olgularda hastalığın seyirindeki farklılıkları anlayabilmek, tedaviyi planlamak ve prognozu tayin edebilmek için kullanılan WHO Tiplendirmesine ek olarak klinisyene önemli bilgiler verdiği savunulmaktadır (9,12,14). Aktivite indeksinin 12'nin altında olduğu olgularda lezyonlar etkili tedavi ile geri dönebilmekte, 12 veya üstünde olduğu olgularda ise böbrek yetersizliği riski artmaktadır. Aktivite indeksinde, hücresel kresentler ve nekrozun diğerlerine göre daha prognostik öneme sahip olduğu belirtilmektedir. Kronisite indeksinin 3 veya üzerinde oluşu ile de böbrek yetersizliği riskinin arttığı, kroniklik indeksi bulgularının hepsinin önemli olduğu, ancak en önemli olanın tubüler atrofi olduğu bildirilmektedir. Total patolojik indeksin de 12 veya üzerinde olması renal yetmezlik açısından risk faktörü sayılmaktadır (9,12,17,26). Fakat bu çalışmamızda olguların tedavi sonrası rebiyopsilerindeki ve klinik seyirlerindeki değişiklikleri değerlendirmedik. Olgularımızın histopatolojik tipleri ile aktivite indeks skorlarını karşılaştırdığımızda bazı tiplerin birbirleriyle (II-III ve III-V), Tip IV'ün ise diğer tüm histopatolojik tiplerle anlamlı farklılıklar gösterdiğini tespit ettik. Fakat, kronisite indeksleri açısından anlamlılık düzeyine ulaşan fark yoktu. Total patolojik indeksleri açısından ise Tip III-V dışındaki sonuçlar aktivite indeksi ile yaptığımız değerlendirmeye benzerdi. Bulgularımız literatürdeki verilerle uyumluydu (9,12,16,17). Bununla birlikte, tiplendirmeyi dikkate almadan 42 olgunun aktivite, kronisite ve total patolojik indeksleri ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi de araştırdığımızda, total patolojik indeks ile serum üre, kreatinin, ANA ve anti-dsDNA titrasyonu arasında pozitif, kreatinin klerensi ve C₄ arasında negatif korelasyon; aktivite indeksi ile serum üre, ANA ve anti-dsDNA titrasyonu arasında pozitif korelasyon ve kronisite indeksi ile serum üre, kreatinin arasında pozitif ve kreatinin klerensi arasında negatif korelasyon tespit ettik. Hematüri olgularda ortalama aktivite ve total patolojik indeksleri, hematürisiz olgulardan ve artritli olgularda da sadece ortalama aktivite indeksleri, artritsiz olgulardan anlamlı yüksektiler. Sonuçlarımız lupus nefritli olgularda yukarıdaki klinik ve

laboratuvar bulguların, klinikopatolojik korelasyon-
da kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Genelde böbrek tutulumu olanlarda (%14-50) ve Tip IV ile birlikte tespit edilen hipertansiyon lupus nefritli hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesinde önemli bir risk faktörüdür (9,15,17,19,27-29). Etiyolojide kortikosteroid tedavi ve ilerlemiş renal fonksiyon bozukluğu da önemlidir. Çoğu Tip IV olmak üzere olgularımızın %30.9'unda hipertansiyon vardı. Fakat, evreler arasında hipertansiyon sıklığı açısından anlamlı bir fark saptamadık. Tip I'deki olgunun kan basıncı tedavi sonrası daha da artmıştı. Diğerlerinde ise kan basıncı yüksekliği tedaviden önce de mevcuttu ve tedavi komplikasyonu olarak değerlendirmedik. Hipertansiyonu mevcut olan 10 olgunun kreatinin klerensleri, olmayanlara göre anlamlı düşüktü. Bu gözlemimiz hipertansiyon ve renal fonksiyon bozukluğu arasındaki bağlantıyı desteklemektedir. Fakat, sebep-sonuç ilişkisine açıklık getirememektedir.

Olgularımız arasında serum üre, kreatinin düzeyleri ve kreatinin klerensleri normal sınırlar içinde olan, proteinüri ve idrar sedimentinde anormallik saptanmamasına rağmen renal biyopsisi diffüz proliferatif tipte olan bir olguya ve kreatinin klerenslerinde hafif azalma gözlenen mezangial tipte olgulara rastladık. Yani, klinik ve laboratuvar bulgular genel olarak histopatoloji ile uyum göstermekle birlikte, bu her zaman doğru olmayabilir. Bu nedenle biyopsi yapılmazsa yetersiz ya da gereksiz aşırı tedaviler yapılabilir. Çeşitli çalışmalarda serum kreatinin, üre düzeyleri ve kreatinin klerensi değerlerinin genel olarak histopatolojik tiplerle uygunluk gösterdiği ve böbrek yetersizliği bulgularının diffüz proliferatif tipte belirgin olarak fazla olduğu, daha az sıklıkla fokal proliferatif ve membranöz tipte görüldüğü belirtilmektedir (9,15,19,26). Çalışmamızda diffüz proliferatif tipte ortalama kreatinin klerensi değerleri daha düşük olmasına rağmen diğer histopatolojik tiplerden farklı değildi Ancak total patolojik indeksi 12 ve üzerinde olan olgularda kreatinin klerensi anlamlı azalmıştı.

Olgularımızın serum C₃ düzeylerinde Tip II ile IV, Tip V ile IV arasında; serum C₄ düzeylerinde Tip III ile IV ve Tip V ile IV arasında; anti-dsDNA

düzeylerinde ise Tip V ile Tip III ve IV arasında anlamlı farklılık saptadık. Ayrıca, Tip II ile Tip III ve IV olguların sedimentasyon hızları arasında da anlamlı fark bulduk. Bulgularımıza benzer olarak, birçok çalışmada serum kompleman düzeylerinin hastalığın şiddeti ve histopatolojik evresi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu ve bu olgularda anti-dsDNA antikorlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (9,12,16,17,30,31).

Lupus nefritinde proteinüri çoğu olguda eser miktarlardan aşırı düzeylere kadar değişebilmektedir. Nefrotik düzeyde proteinüriye olguların %20-50'sinde rastlanmakta ve Tip IV ve V'te daha sık görülmektedir (9,12,15,17,19). Olgularımızın %85.7'sinde (%30.9'unda nefrotik düzeyde) proteinüri mevcuttu. Bunların 2'si Tip III, 9'u Tip IV ve 2'si Tip V lupus nefritiydi. Tip V lupus nefritinde nefrotik sendrom görülme oranı (%55-70), literatürde (12,16,17) olgularımızdan (%40) daha yüksek bildirilmektedir. Hematüri 24 olgumuzun çoğunluğu literatürde de bildirildiği gibi Tip IV'tü (15,17,19). Ancak hem proteinüri hem de hematüri yönünden histopatolojik tipler arasında anlamlı farklılık yoktu. Tip IV'e göre diğer tiplerdeki lupus nefritli olgularımızın az sayıda olması nedeniyle bu fark istatistiksel anlama ulaşmamış olabilir.

Sonuç olarak, lupus nefritli olgularda hipertansiyonun varlığının ve total patolojik indeksin 12 ve üzerinde olmasının renal fonksiyonlarda bozulma ile ilişkili olabileceğini, aktivite indeksi ile serum üre düzeyi, ANA ve anti-dsDNA titrasyonu ve kronisite indeksi ile serum üre, kreatinin düzeyleri arasında pozitif ve kreatinin klerensi arasında ters yönde korelasyon olduğunu, hematüri ve artritli olgularda aktivite indekslerinin olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğunu saptadık.

KAYNAKLAR

1. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, Wasner C, Medsger TA Jr, Ziegler G, Klippel JH, Hadler NM, Albert DA, Hess EV, Spencer-Green G, Crayzel A, Worth D, Hahn BH, Barnett EV. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 601-11.
2. Koniçe M, İnanç M, Dilçen N, Aral O, Öcal L, Dişçi R. Sistemik lupus eritematozuslu 234 hastamızın sağ kalım analizi. VIII.Ulusal Romatoloji Kongresi Özet Kitabı, 1992: 53.

3. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980's: A survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21 (1); 55-64.
4. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger JF, Wasner C, Medsger AT, Ziegler G, Klippel JH, Hadler NM, Albert DA, Hess EV, Spencer-Green G, Crayzel A, Worth D, Hahn BH, Barnett EV. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of Death. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 612-7.
5. Hamuryudan V. Lupus Nefriti. *Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği Bülteni* 1997; 1: 71.
6. Düzgün N. Sistemik lupus eritematozus, Antifosfolipid sendrom, Overlap sendromları, Mikst Tip bağ dokusu hastalığı. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G, editörler. *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1916-1927.
7. Sontheimer RD. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993: 58-63.
8. Oksel F. Sistemik lupus eritematoz. Gümüşiş G, Doğanavşargil E, ed. *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 287-302.
9. Hill GS. Systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue diseases. In: Heptinstall RH, ed. *Pathology of the Kidney*. Boston: Little, Brown and Company, 1992: 839-906.
10. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964; 63: 537.
11. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF, et al. The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1970; 73: 929-42.
12. Golbus J, McCune WJ. Lupus Nephritis. Classification, Prognosis, Immunopathogenesis and Treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 213-42.
13. McLigeyo SO. Treatment options in lupus nephritis. *East Af Med* 1998; 75: 609-13.
14. Richard MW, David LS, Donald CH, David SP. Reliability of histologic scoring for lupus nephritis. A Community-Based Evaluation. *Ann Intern Med* 1993; 119: 805-11.
15. Kashgarian M. Lupus Nephritis. Lessons from the path lab. *Kidney Int* 1994; 45: 928-38.
16. Leaker B, Fairley F, Dowling J. Lupus Nephritis. Clinical and pathological correlation. *Q J Med* 1987; 62: 163-79.
17. Mitjavila F, Pac V, Moga I, Poveda R. Clinicopathological correlation and prognostic factors in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 625-31.
18. Bauml R, Farine M, Poucell S. Clinical significance of renal biopsies showing mixed mesangial and global proliferative lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 236-40.
19. Jo H, Berden M. Lupus Nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 538-58.
20. Austin H, Boumpas TD, Vaughan E, Balow J. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-550.
21. Esdaile JM, Quintal H, Suissa S, Hayslett, Kashgarian M. Predictors of one year outcome in lupus nephritis. The importance of renal biopsy. *Q J Med* 1991; 81: 907-918.
22. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 37-48.
23. Mahajan SK, Ordonez NG, Spargo BH, Katz AI. Changing histopathology patterns in lupus nephropathy. *Clin Nephrol* 1978; 10: 1-8.
24. Cavallo T, Cameron WR, Lapenas D. Immunopathology of early and clinically silent lupus nephropathy. *Am J Pathol* 1977; 87: 1-18.
25. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up patient with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organisation. *Am J Med* 1987; 83: 877-85.
26. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382-91.
27. Ward M, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of Hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2028-88.
28. Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Annual Rev Med* 1994; 45: 525-37.
29. Indiran P, Vivien C, İsmail GH, Yackoobs S. The significance of arterial hypertension at the onset of clinical lupus nephritis. *Postgrad Med J* 1997; 73: 230-233.
30. Houssiau FA, D'Cruz D, Vianna J, Hughes GR. Lupus nephritis: The significance of serological tests of the time of biopsy. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 345-9.
31. Nossent JC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, Huysen V, Bersen JHM, Swaak AJG. Relation between serological data at the time of biopsy and renal histology in lupus nephritis. *Rheumatol Int* 1991; 11: 77-82.

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa GÜLLÜLÜ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji BD,
16059 Görükle, BURSA
diyaliz@uludag.edu.tr

**Bu makale, 17. Ulusal Nefroloji Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Kongresinde (5-9 Haziran 2000) poster olarak sunulmuştur.*