

37474

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Gürbüz GÜMÜŞDİŞ

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSUS (SLE)'LU OLGULARDA
İDRARLA GLİKOZAMİNOGLİKAN (GAG) ATILIMININ
BÖBREK HİSTOLOJİSİ VE DİĞER KLİNİK
PARAMETRELERLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

TEZ SORUMLUSU

Prof. Dr. Eker DOĞANAŞARGİL

Dr. Aytül SİN

İZMİR - 1992

Ö N S Ö Z

Hekimlik sanatımın ikinci basamağını oluşturan ihtisasım süresince yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma; çalışma konusunun belirlenmesinden bitimine kadar, her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile büyük katkı, yardım ve destekte bulunan tez hocam Sayın Prof.Dr.Eker DOĞANAVŞARGİL'e minnetlerimi sunar; çalışmaya olan katkılarından dolayı Sayın Prof.Dr.Alev GÜÇLÜ, Sayın Doç.Dr.Ali BAŞÇI, Sayın Uzm.Dr.Dilek ÖZMEN, Sayın Uzm. Dr.Gülçin BAŞDEMİR ve istatistiksel değerlendirmiyi bizzat yapan Sayın Doç.Dr.M.Özel ERGEN'e teşekkür ederim.

Dr.Aytül SİN

K I S A L T M A L A R

ANA	:Antinükleer Antikor
ARA	:American Rheumatism Association
CS	:Chondroitin Sülfat
ds-DNA	:Çift sarmal Deoksiribonükleik Asit
ss-DNA	:Tek sarmal Deoksiribonükleik Asit
DPLN	:Diffüz Proliferatif Lupus Nefriti
EM	:Elektron mikroskop
ECM	:Ekstrasellüler Matriks
FPLN	:Fokal Proliferatif Lupus Nefriti
GAG	:Glikozaminoglikan
GBM	:Glomerül Bazal Membran
HLA	:Human Lökosit Antigen
HS	:Heparan Sülfat
IF	:İmmün Flouresan
Ig	:İmmün Globülin
İK	:İmmün Kompleks
IL ₁	:İnterleukin 1
İM	:Işık Mikroskop
Mes.LN	:Mesengial Lupus Nefriti
MLN	:Membranöz Lupus Nefriti
MNFS	:Mononükleer Fagositik Sistem
MNH	:Mononükleer hücre
NK Hücre	:Natural Killer - Doğal öldürücü hücre
PG	:Proteoglycan
PMNL	:Polymorf Nükleer Lökosit
RPGN	:Rapidş Progressif Glomerülonefrit - Hızlı ilerleyen GN
TBM	:Tübül Bazal Membran
WHO	:World Health Organisation

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	5
GEREÇ VE YÖNTEM	30
SONUÇLAR	33
TARTIŞMA VE SONUÇ	44
ÖZET	59
KAYNAKLAR	61

GİRİŞ

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE),böbrek tutuluş ağırlığı-nın,hasta prognozunu belirlediği multisistemik bir hastalıktır. İdrar bulgularının olması minimal kriter olarak kabul edilirse, SLE'de klinik olarak böbrek tutulumunun sıklığı %60-70'dir.Klinik bulgusu olmayan,geriye kalan %30-40'ında ise en azından mezensium-da immun birikimler saptanmıştır (9). Gerçekten de bu grup hastalarda immünfloresan (İF) yada elektron mikroskopla (EM) histolojik böbrek anomalileri gösterilmiştir.

Lupus nefriti asemptomatik olabilir, ancak varlığı kötü prognozla birlikte olduğu için endişe yaratır (9). Böbrek tutuluşunun spektrumu ve ağırlığı hastadan hastaya değişeceği için patolojinin klasifikasyonu son derece önemlidir (2). Bu nedenle lupus nefriti düşünülen bir hastada böbrek biopsisi yapmanın en önemli nedeni, saptanan patolojiye göre tedaviyi ve prognozu belirlemektir (10). Uygun tedavinin seçiminde, biopsi sonuçları son derece yararlı olmaktadır. Ayrıca böbrek biopsisi, lezyonların akut yada kronikliğini saptayarak hastalığın aktif yada inaktif devrelerini belirlemede kullanılır. Bu farklar, tedaviye yanıtı önceden belirleme konusunda yardımcı olabilmektedir (4). Ancak, lupuslu hastalarda böbrek biopsisininin zamanlaması konusunda kesin bir görüş birliği yoktur.Bazı araştırmacılar, SLE'lu tüm hastalar için biopsiyi önerirken,klinik bulguların yokluğunda bile,ağır patolojik bulguların nadirde olsa saptanabileceğini ileri sürmektedirler (14). Bu şekilde"Silent Lupus Nephropathy"kavramı ortaya çıkmıştır. Klinikimizde yapılan bir çalışmada da,klinik renal bulgusu olmayan hastalarda III.ve IV.grup proliferatif lezyonlara rastlanmıştır (65).

Buna karşın birçok klinisyen, eğer hastada patolojik idrar bulgusu varsa böbrek biopsisi yapmaktadır. Çünkü biopsi, hastaya yüklediği maddi ve manevi stresin yanısıra, invaziv bir girişim olmasının beraberinde getirdiği riskleri de taşımaktadır.

Bütün bunlar gözönüne alındığında; böbrek biopsisi dışında invaziv olmayan bir yöntemle, böbrek patolojisi hakkında fikir edinebilirmiyiz sorusu gündeme gelmektedir.

Glikozaminoglikan (GAG)'lar, bağ dokusu hücreleri (fibroblast ve kondrosit) tarafından sentez edilen, bağ dokusunun önemli bir ara maddesi olan kompleks polisakkaritlerdir.

Tanımlanmış olan 7 adet GAG molekülü, tüm organizmada yaygın olarak dağılmıştır. Extrasellüler matrix, fibroz bağ dokusu, kan damar ceperleri, deri, kalp kapakları, akciğer ve böbrekler GAG'nın bulunduğu başlıca yerlerdir (39).

GAG'lar tekrarlayan disakkarit ünitelerinden oluşurlar. Bu disakkarit ünitelerinin herbirinde, bir aminoşeker ve hexuronic asit (yada iduronic asit) vardır. Birçok GAG zinciri, büyük bir protein çekirdeğe eklenerek "proteoglycan" molekülünü oluşturur. Proteoglycanlar "kompleks polysakkaritler" olarak anılmaktadır. Kompleks polysakkaritler ve proteinler (kollagen, elastin ve fibronectin) bağ dokusu makromoleküllerini oluştururlar. Bu makromoleküller, bunları sentez eden fibroblastlar, kondrositler ve endotel hücreleri ile tümünü çevreleyen interstisyel sıvı, bağ dokusunun başlıca elemanlarıdır (40,76,85,).

Extrasellüler matrixteki bu maddelerin turnover'i aylar ve yıllarla ifade edilecek kadar yavaştır. İnflamasyon ve immünolojik

olaylarda bağ dokusunun sentez ve yıkım faaliyetlerinde artış olur. Örneğin lenfokinler, bağ doku hücrelerinin yeni proteoglycan sentezine neden olabilir ya da belli koşullar altında sentezi inhibe ederek proteoglycan yıkımını arttırabilirler. Gerçekten de enzimatik yıkım, proteoglycan moleküllerinin GAG zincirlerini ve çekirdek proteinlerini etkiler (23,38,54).

Bu yıkım ürünlerinin kan dolaşımına girdiği ve daha sonrada idrarla atıldığı gösterilmiştir (18,20,21,27,56).O halde denebilir ki, GAG'ların vücut sıvılarındaki konsantrasyonları bize metabolik değişiklikleri ve inflamasyon proçesini yansıtabilir.

Romatoid Artrit (RA)gibi eklem kartilajında patolojik yıkımın olduğu durumlarda,synovial sıvı ile birlikte idrarda da, bizim bir çalışmamızda (83) gösterdiğimiz gibi, GAG atılımında artış bulunmuştur (21,29,44,56,60).

Bunun yanısıra, GAG'ların glomerül ve tübüler bazal membranda bütünlüğü sağlayan bir komponent olduğu bilinmektedir(17,43,44,45, 67,73,74).

Gromerül Bazal Membran (GBM)ve mezensial matriкте yer alan bu maddeler, bir anyonik alan oluşturarak, makromoleküllerin filtrasyonunda elektriki yük bariyeri olarak görev yaparlar(34,39,43,45).

Diabetik nefropatinin mikroalbüminüri evresinden önce idrarla GAG atılımının arttığı, bunun da glomerüler hasarın erken bir belirtisi olduğu ileri sürölmektedir (6,7,24,31,32,70,72,87).

Bu bilgilerin ışığı altında, 24 saatlik idrar GAG atılımının, SLE'deki böbrek tutuluşunun bir göstergesi olabileceğini ve böbrek patolojisinin ağırlığı ile atılım oranının değişebileceğini düşünmek yanlış olmayacaktır.

Öte yandan, renal patolojinin varlığı ve derecesi ile GAG atılımı arasında saptayabileceğimiz bir ilişkinin gösterilmesi, bu parametrenin noninvaziv bir yöntem olarak kullanılmasına en azından bir ön bilgi sağlayacaktır.

Bu düşünceden hareketle; eş zamanlı olarak böbrek biopsisi yaptığımız, böbrek tutuluş varlığı ve tutuluşun ağırlığını WHO kriterlerine göre belirlediğimiz SLE'lu olgularda, 24 saatlik idrarda GAG atılımının, böbrek tutuluşu ve tutuluşun tipi ile ilişkisini araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

SLE; genetik olarak yatkın bireylerde hormonal ve çevresel faktörlerce tetiklenen, immünoregülatuar bozukluk sonucu ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın orijinal tanımlaması 1822 yılında Biett tarafından yapılmıştır. 1851'de ilk kez Cazanove "Lupus Eritematosus" terimini kullanmıştır. Lupus, latince kurt anlamına gelip, lezyonların destrüktif özelliğini tanımlamaktadır (57,77,86).

Kaposi ve daha sonra da Osler 1895'de hastalığın sistemik bulgularına dikkati çekerek; serebral, respiratuvar, kardiyak, gastroentestinal, renal, hematolojik ve en iyi bilinen artiküler belirtilerini tanımladılar. Bu tarihe kadar lupus, non-fetal bir deri hastalığı olarak biliniyordu. Şimdi artık SLE'un; değişken alevlenme ve suskunluk süreleri ile seyreden, kronik sistemik bir inflamatuvar hastalık olduğu bilinmektedir. Aktif hastalık periyodu sırasında, birçok organ sisteminin tutulması karakteristiktir. Değişik populasyonlarda bildirilen hastalık prevalansı 2.9/100.000 ile 400/100.000 arasında değişmektedir (1,52,77,86).

Belirgin bir kadın üstünlüğü vardır. Özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda rastlanır. Ancak hastalık başlangıç yaşı olarak 2-90 arasında değişkenlik gösterir. Kadın/erkek oranı hakkında değişik rakamlar varsa da; bir çok seride K/E= 9/1 olarak bildirilmektedir (1,52,77,86).

Çin ve Güneydoğu Asya'da sık rastlanır, Afrikalı siyahılarda nadirdir. Oysaki San Fransisco ve Baltimor'da yaşayan siyah kadınlarda beyazlara oranla hastalık üç misli fazla iken, Los Angeles ve New York'ta benzer bir yüksek prevalans saptanmamıştır (86).

SLE, çocuklarda semptomatik olarak çok daha ciddi bir seyir gösterirken, yaşlılarda daha ılımlı bir gidiş gözlenir. Çocuklarda nefrit, perikardit, hepatomegali ve hematolojik bulgular ön plandadır. Yaşlılarda ise serosit ve eklem tutuluşu kliniğe egemendir (77).

PATOGENEZ

Viral, genetik, çevresel ve hormonal etkilerin, SLE için etyolojik faktörler olduğu tartışılmaktadır. Bu faktörlerin hiçbirisi bağımsız olarak hastalık oluşumundan sorumlu değildir. Bu faktörlerin karşılıklı etkileşimleri sonucu, immunregülasyonda bir bozukluk ortaya çıktığı düşünülmektedir. Öyle ki; bu bozukluğun neden olduğu veya öncülük ettiği B hücre polyklonal aktivasyonu olmakta, sonuçta aşırı otoantikor yapımı meydana gelmektedir.

Kronik Virus Enfeksiyonu:

SLE'li dokularda, EM olarak tübüloretiküler inklüzyonların gözlenmesi ile viral etyoloji fikri ortaya atılmış, fakat daha sonraki çalışmalar bu yapıların, hücre hasarının non-spesifik bir belirtisi olduğunu göstermiştir.

Serum antiviral antikorlarının serolojik çalışmalarda saptanan yüksek düzeyleri, artmış antijenik stimulus sonucu değil de, non-spesifik B lenfosit aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

SLE'li hastalardan elde edilen dokularda viral antijenlerin varlığı bildirilirken, ne konvansiyonel ne de sensitif tekniklerde bu hastalardan virüs izolasyonu yapılamamıştır. Yeni geliştirilen

ultrasensitif teknikler, viral proteinlerin saptanması, ya da polimeraz zincir reaksiyonu gibi genomik materyalin saptanması için kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle dokularda virüs varlığı araştırılırken, henüz açık ve net bilgiler elde edilmemiştir (86).

Cevresel Faktörler:

Epidemiyolojik çalışmalar, SLE'nin olası etyolojisine çok sayıda ipucu sağlamıştır. Göç, kalabalık ve sosyoekonomik durumun, SLE'li siyahlar üzerindeki etkiler henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ayrıca U.V. ışınları da, SLE gelişiminde presipitan bir faktör olarak rol oynamaktadır. Aynı şekilde prokainamid ve hidralazin gibi bazı ilaçlar presipite edici ajanlar olarak kabul edilmektedir.

Hormonal Etkiler:

SLE'lu hastaların, büyük bir çoğunluğunun kadın olması etyolojide hormonal faktörleri akla getirmektedir. Bu nedenle sex hormonları konusunda yapılan çalışmalar önemlidir (57).

Bu çalışmalarda:

- 1) Estrone'nun C-16 hidroksilasyonunda bir artma (ki bu SLE'lularda estriol ve 16- Beta hydroxyestrone düzeylerinde artmaya neden olur).
- 2) Estrone'nun C-2 hidroksilasyonunda bir azalma (ki bu da SLE'lularda 2-methoxyestrone ve 2-hydroxyestrone düzeylerinde düşmeye neden olur).
- 3) SLE'lu kadınlarda C-17-O.Testosteronda artma ile birlikte, testosteronun C-17 oksidasyonunda bir artış saptanmıştır.

Bu abnormoliklerin hepsi hastalarda,uzun ve kuvvetli estrojenik etki ile birlikte zayıf androjenik etkiye eğilim yaratır. Hayvan modellerinde, estrogenler anti DNA antikor oluşumunu ve böbrek tutulumunun ağırlığını arttırırken, androjenlerin zıt etki yaptığı gösterilmiştir.

Genetik Faktörler:

Ailevi SLE olgularının bildirilmesi ile, genetik yatkınlık gündeme gelmiştir.Bildirilen gruplar içinde identik ikizler bulunmaktadır. SLE'li hastaların aile bireylerinde,kontrol grubuna göre çok daha fazla sıklıkla otoantikora ve azalmış supresor hücre fonksiyonlarına rastlanmıştır.Belli etnik gruplarda, hastalık daha yüksek prevalansta bulunmuştur.

HLA antijenleri de yaygın olarak çalışılmış,HLAB8/ DR3 haplotipi taşıyan normal bireyler hem sellüler, hem de humoral immunité yönünden aşırı yanıt göstermişlerdir.

Ayrıca lupus nefriti ile HLA-DR2'nin, yüksek oranda birlikteliği söz konusudur.

Çeşitli kompleman komponentlerinin yapımını kontrol eden genler, HLA bölgesinde lokalizedir. C2 ve C4'ün homozigot eksikliği, sıklıkla SLE ve Diskoid Lupus Eritematosus ile birlikte bulunmaktadır.

Otoantikor yapımı SLE'de kısmen genetik olarak belirlenmektedir. Örneğin: HLA-DR2'li hastalarda ----) anti-ds-DNA antikoru

HLA-DR3'li hastalarda ----) anti-SS-A ve

anti-SS-B antikorları

HLA-DR4 VE HLA-DR5 ----) anti-SM ve anti RNP an-

tikorları yapımı ile birlikte dir (52).

İmmunolojik Faktörler:

1948'de Hargraves tarafından LE hücre fenomeninin keşfi ile SLE konusundaki araştırmalarda modern bir çağ başlamış oldu. 1957'de Friou, yeni IF tekniğini kullanarak Antinükleerantikor (ANA) tanımlamış ve lupusta immunojinin temelini atmıştır.

Pratik olarak SLE'li hastalarda, immün sistemin her yönden anormal olduğu bildirilmektedir. Bu immunolojik defektlerin hangisi lupusa neden olmakta, hangisi sonucu olarak ortaya çıkmakta, bunun yanıtı bilinmemektedir. Örneğin: Antilenfosit otoantikörlerinin yapımı, olasıdır ki normal tolerans mekanizmasının ortadan kalkmasına sekonderdir. T lenfositleri için spesifik olan bu lenfositotoksik antikörler, SLE'li birçok hastada oluşur. Bu antikörler T hücre yüzey antijenleri için spesifiteye sahiptir ve antijen-antikör kompleksleri şeklinde bulunur. Bu kompleksler birbirlerine bağlanabilir. Bu otoantikörler yada komplekslerin, lenfosit subpopulasyonları ile etkileşerek fonksiyonlarını bozduğuna ilişkin çok sayıda bulgu vardır. Bunlar primer defekti alevlendirerek otoantikör yapımını başlatır yada immün Kompleks (İK) birikimine katkıda bulunarak vaskülit ve nefrite neden olabilir.

SLE'de lenfopeni siktir ve lenfosit sayısı hastalık aktivitesi ile ters oranlıdır. B lenfositler normal sayıda bulunurken, azalma özellikle T supresör subgrubunda belirgindir.

1- SLE'de B Lenfosit Fonksiyonları:

B lenfosit hiperreaktivitesine ilişkin kabul edilebilir bulgular vardır. B lenfositlerde anormal maturasyon ve aktivasyon söz konusudur. In vitro kültürlerde SLE'li B lenfositlerin, anormal miktarda immunglobülini, exojen stimülüs yokken yaptığı gösterilmiştir.

Spontan olarak antikor yapan B Lenfosit yüzdesi artmıştır. Bu antikorlar polyklonal patern gösterirler.

2- T Lenfosit Fonksiyonları:

SLE'de supressor T lenfosit fonksiyonları, in vitro yaygın olarak çalışılmıştır. Hastalık aktif olduğu zaman, SLE'lu T lenfositler, hemen hemen daima, spontan ya da mitogen uyarılı B lenfosit proliferasyon ve diferansiasyonunu inhibe etmede yetersiz kalmaktadır.

Bu defektin, T lenfositlerin, supressif sinyalleri oluşturmada ki yetersizliğinden kaynaklandığı; bu gibi sinyallere hedef dokuların yanıtızlılığının söz konusu olmadığı düşünülmektedir. Fakat, bu T hücre defektinin primer mi, yoksa antilenfosit antikorların etkisi sonucu mu olduğu henüz açık değildir.

3-Natural Kiiler (NK= Doğal Öldürücü) Hücre Fonksiyonları:

NK hücre aktivitesi çoğu hastada azalmıştır. Interferon normalde NK aktivitesini arttırırken, SLE'li NK hücrelerinin, interferon etkisine duyarsız olduğu görülmüştür.

Ayrıca SLE'lu hastalarda normal sayıda inaktif NK hücreleri varken, aktif sitotoksik NK hücrelerinde yetersizlik söz konusudur.

Son çalışmalarda; Alfa interferona uzun süre maruz kalma ile NK fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. NK hücrelerinin, B hücre fonksiyonlarında düzenleyici rol oynadıkları göz önüne alındığında, bu durum B hücre hiperreaktivitesi ile ilgili olabilir.

4- Antilenfosit Antikorları:

SLE'li hasta serumlarının %80'ninden fazlasında gösterilmiştir. Otolog lenfositler kadar, normal donörlerden alınan lenfosit-

lerle de reaksiyona girerler. Bazısı sitotoksik olup, bunlar Cold-reaktive IgM Ab'larıdır. Diğerleri genellikle IgG sınıfındandır. Bunlar in vitro lenfosit fonksiyonlarında bozulmaya neden olurlar.

Yapılan çalışmalarda, SLE'lu serumların hem B lenfosit hem de T lenfositlere spesifik antikorlar içerdiği ortaya konmuştur (86).

5- Anti Nükleer Antikorlar:

İmmunregülatuvar fonksiyonlardaki bu defektlere ek olarak, B hücrelerinin artışını stimüle eden faktörler yapılır. Bunun sonucu olarak B hücreleri otoantikor yapımını başlatırlar. SLE'da değişik hücrelere karşı çeşitli otoantikorlar gelişir. Eritrosit, trombosit yada lenfositlere karşı olabildiği gibi, non-spesifik membran bileşiklerine (örneğin: fosfolipidler gibi) karşı da antikor yapılır.

Bu oto antikorlar içinde en önemlisi ve SLE'nin serolojik göstergesi, çeşitli nükleer komponentlere karşı oluşanlardır. Oto antikorların bazısı nükleer membranın başlıca komponenti olan laminin ile reaksiyona girer. Daha sonraları bazı oto antikorların kromatinin değişik kesimleri ile etkileştikleri bulunmuştur. Bu kromatin komponentleri= Histonlar ve HMG (high mobility group) proteinlerdir.

Otoantikorların ribonükleer partiküllere de yöneldiği görülmektedir. Bunlar sn RNP's denen "küçük nükleer ribonükleo proteinler" ve sc RNP's denen "küçük sitoplazmik ribonükleo proteinler"dir.

sn RNP ----) anti-Sm oto antikorları

anti-La oto antikorları

sc RNP ----) Ro-sc-RNP=Anti Ro antikorları olarak bilinirler.

SLE'deki oto antikorları tabloda topluca görmekteyiz (Tablo 1) .

SLE'lu hastalardaki Oto antikorlar

	<u>Sıklığı %</u>	<u>Saptanan Antigen</u>	<u>Klinik Önemi</u>
Antinükleer Antikorlar	95	Çok sayıda nükleer ve sitoplazmik antigenler	SLE tanısında önemli
Anti - DNA	70	DNA	Anti-ds-DNA SLE için spesifik, Anti-ssDNA nonspesifik
Anti - SM	30	Küçük nükleer RNA ile kompleks yapan polypeptidler	SLE için spesifik
Anti - RNP	40	U1 RNA ile kompleks yapan polypeptidler	Anti-DNA yokken saptanırsa, nefrit riski düşer, PM, Mixt.Konn. Doku Hst., PSS da görülür.
Anti - Ro(SSA)	30	RNA polimeraz	Yaşlı SLE'de görülür. SS ile birlikte olur.
Anti - LA (SSB)	10	RNA ile kompleks yapan protein	Anti Ro ile birlikte ise nefrit riski azalır.
Anti - Histon	70	Histon	ilaç bağımlı SLE'de
Anti - Cardio-lipin	50	Fosfolipid	Spontan abortus, arteriyel ve venöz tromboz riski artar.
Anti-Eritrosit	60	Eritrosit yüzey antigenleri	Hemoliz gelişimi
Anti-Trombosit	?	Trombosit yüzeyi	Trombositopeni gelişimi
Anti-Lenfosit	70	Lenfosit yüzey antigenleri	Anormal T hücre fonksiyonları, lökopeni gelişimi
Antineuronal	60	Neuron yüzey antigenleri	SSS bulguları

SLE VE LUPUS NEFRİTİNİN PATOGENEZİNDE İMMÜNKOMPLEKSLER

SLE'nin etyopatogenezi karanlıkta kalmasına rağmen, kan damarları ve böbrekteki doku hasarının, antijen-antikor komplekslerinin birikimine bağlı olduğu bilinmektedir. Lupus, genel anlamda insandaki İK hastalığının prototipi olarak kabul edilmektedir. Dolaşımdaki antijenin antikor ile etkileşimi, soluble makromolekül komplekslerinin oluşumu ile sonuçlanır. Bunların dokudaki lokalizasyonu, dokunun herhangi bir immünolojik özelliğine göre değil de, anatomik ve fizyolojik özelliklere göre olmaktadır. Komplekslerin büyüklüğü ve solubilitesi, kompleksin elektriksel yükü, konsantrasyonları, kompleman sistemini aktive etme yetenekleri ve dolaşımda bulunma süreleri tümü ile önemlidir.

Akut ve kronik İK glomerülonefritinde hasarın mekanizması farklıdır. Akut serum hastalığındaki lezyonların gelişiminden lokal farmakolojik ajanların salınımı sorumlu iken, kronik serum hastalığının glomerülonefritinde ki yapısal hasar, kompleman sistemi ve Polymorfnükleer lokosit (PMNL)'ler aracılığı ile olur.

İK'lerin birikimini birçok faktörler etkileyebilir. Glomerül kapiller permeabilitesindeki herhangi bir değişiklik komplekslerin birikimini arttırabilir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, mast hücreleri ve trombositlerden salınan vazoaktif maddelerin, histamin yada serotonin uygulamasının, endotelial birikimi arttırdığı gösterilmiştir. Kan basıncı ve hidrodinamik güçler de ayrıca etkili olmaktadır.

İK'ler dolaşımdan mononükleer fagositik sistem (MNS) tarafından uzaklaştırılır. Antijen-antikor komplekslerinin yada antikor yüklü materyallerin fagositozu, spesiyalize olmuş MNH'lerdeki Fc ve /veya kompleman reseptörlerine bağlanmaları ile başlar. Bu MNH'ler,

karaciğer Kuppfer hücreleri, alveolermakrofajlar, splenik sinüzoidlerdeki hücreler, dolaşan ve dokuya fixe olmuş makrofajlardır. Böbrekteki fagositik fonksiyon mezensium tarafından gerçekleştirilmektedir. İK'lerin yerleşimine erken bir yanıt olarak mezensial hipertrofi oluşur. Devamlı karşılaşma ile mezensial kapasite aşılsa, glomerülerde İK depozisyonu oluşur, fonksiyonel bozukluk ortaya çıkar.

SLE, İK aracılıklı kronik deneysel serum hastalığına benzer. antigen-antikor kompleksleri damar duvarında, deri ve beyindeki koroid plexus ile böbrek glomerülünde gösterilebilir. SLE'deki renal yıkımın bu kompleksler aracılığı ile olduğu gösterilmiştir.

SLE'lu hastaların çoğunda, serumdaki kompleman aktivitesi azalmıştır. Derecesi, sıklıkla hastalık aktivitesiyle bağlantılıdır. Hipokomplementemi, nefritli hastalarda çok belirgin iken, deri ve SSS tutulumunda daha az sıklıkla ortaya çıkar.

En fazla azalma, klasik kompleman sistemini oluşturan komponentlerdedir. Örneğin: C1, C4 ve C3'deki azalma İK'lerce aktivasyonu düşündürür. C2 düzeyi, genetik defektle birlikte olanlar dışında, daha az sıklıkla düşme gösterir.

Kompleman düzeylerinin yanısıra asıl olarak kompleman aktivasyon ürünlerini saptamak önemlidir. C3'ün yıkım ürünleri (C3d ve C3c) ve faktör B SLE'lu hastalarda yüksek konsantrasyonda saptanır. Bu bize Antigen-antikor bağlanmasını yansıtır ve aralarında anlamlı bir ilişki vardır.

Bazı antinükleoprotein Antikorlarının serum konsantrasyonları ile hastalık aktivitesi arasında belirli bir ilişki olduğu ortaya konmuştur.

SLE'lu hastalarda anti-ds-DNA titreleri ile hipokomplementemi ve aktif nefrit arasında uyum vardır. Diğer nüklear antikorlar için bu kadar yakın ilişki söz konusu değildir (Bkz tablo 1). ds-DNA'ya karşı hem IgG hem de IgM grubu antikorlar gösterilmiştir. Ancak IgM antikorları ile daha az oranda nefrit görüldüğü bildirilmektedir (1,11,86).

İK'lerin uzamış sirkülasyonu ve dokulardaki birikiminden, MNFS'in FC reseptörlerindeki defektin de rolü büyüktür (25). Aktif SLE'lu, özellikle aktif nefritli olanlarda İK klerensinde dikkati çeken bir uzama vardır. Dolayısıyla İK'lerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan "membran associated C3 reseptörleri" de İK klerensine katılırlar. Bu reseptörler kısaca CR1 olarak adlandırılır ve mast hücreleri, glomerüler podositler ile periferik kan hücrelerinde bulunur. Fakat çok sayıda olmasından dolayı %85'den fazlası eritrositlerle birlikte dir. SLE'da eritrositlerdeki CR1 reseptör sayısı ve fonksiyonları azalmıştır. Bu ya genetik yada hastalığın bir sonucu olarak kazanılmış bir özelliktir (25,52.86).

İMMÜNOREAKTANLARIN BÖBREK DOKUSUNDA GÖSTERİLMESİ

SLE nefritinin IF çalışmaları göstermiştir ki, glomerülerde kompleman ile birlikte immünglobülinler (Ig) de birikmektedir.

Lokalizasyonunun başlıca üç örneği tanımlanmıştır.

- 1- Subendotelyal yada subepitelyal bölgede
- 2- Kapiller duvar boyunca
- 3- Mezangiumda

GBM boyunca yerleşenler genellikle granüller görünümde iken, mesenşial birikimler IF olarak irregülerdir. Glomerülde farklı immünglobülin sınıfları gözlenmiştir. Tek başına veya IgM ile bir-

likte en sık olarak IgG görülür. Tek başına IgM nadiren bulunur. Belirli IgG subgrupları da selektif olarak birikebilir.

Lupus nefritli hastaların biopsi örneklerinde, glomerüllerde nükleoproteinlere karşı antikolarlar (ssDNA ve dsDNA antikoları) bulunmuştur. Anti-RNP ve Sm antikoları seyrek olarak saptanırken anti ds RNA bulunmaz.

IF ve EM olarak ayrılabilen İK'ler, hastaların %20-50'sinde tübüler bazal membran (BM) ve interstisyumda da saptanır. Bunlar, belirgin bir şekilde, tübüler hücre hasarı, MNH infiltrasyonu ve interstisyel fibrozis ile birlikte. Böylece İK'lerin patojenik önemi gösterilmiştir.

Lupus nefritindeki lezyonlarda hem klasik hem de alternatif yolların kompleman proteinleri vardır. Membran yıkımından sorumlu olan C5-C9 glomerüler ve tübüler alanlarda görülür. Bunların Ig ile birlikte olması, kompleman proteinlerinin antigen ve antikora bağlı olarak böbreğe yerleştiğini düşündürür.

Komplekslerin komplemanla bağlı olarak mı böbreğe gelip yerleştiği yoksa antigen-antikor komplekslerinin yerleşmesinden sonra mı kompleman fiksasyonunun olduğu henüz bilinmiyor. Lupus nefritinin İK aracılığı ile oluştuğuna dair fikir birliği olmasına karşın, şu konuda henüz tam bir açıklama yoktur; "Neden bazı hastalarda nefrit, orta şiddette iken, bazılarında daha ciddi olmakta?. Lupus nefritinin değişik tiplerinden sorumlu olan nedir?".

Granüler birikimlerin farklı örnekleri ve yerleşimlerinin olması, ayrıca Ig sınıflarının değişkenliği, komplekslerin heterogenitesini düşündürür. Ancak belli bir Ig sınıfı veya subgrupunun

hastalığın ağırlığı ile ilişkisi bulunamamıştır. Yine de mezenşimda bulunan Ig miktarı ile ışık mikroskopisi(IM)ile görülen proliferasyon derecesi arasında büyük bir ilişki vardır.Bu durum bize, proliferasyonun bu birikimlere sekonder bir yanıt olarak ortaya çıktığını düşündürür.

Subendotelyal birikimler, mesansial birikimlerin yokluğunda seyrek olarak görülmektedir.

Komplexlerin,glomerülün bir alanında veya başka bir bölgesinde yerleşmesinin nedeni daha iyi anlaşılmıştır.

immunoreaktanların anatomik özellikleri önemlidir. Çünkü sadece büyük kafes şeklindeki İK'ler glomerülde birikir.

Glomerüler endotel hücrelerinin ince fenestralarla birbirinden ayrıldıkları bilinir. İntact İK'ler bunların arasından geçebilir ve GBM'a yerleşebilirler.Burada,subendotelyal dense depozitler olarak ortaya çıkarlar.Hayvan deneylerinde; İK'ler subepitelyal alanda,filtrasyon bölgelerinde ve epitel hücreleri üzerinde,polianyonik glomerüler sialoproteinlere uyan lokalizasyonlarda yerleşirler.Bu (-) yüklü alanların dolaşan makromoleküllere karşı, glomerüler kapiller duvar permeabilitesini düzenlediği düşünülür. Antigen-antikor komplekslerinin yada sialoproteinlerin elektrikselse yükünü değiştiren girişimler İK'lerin lokalizasyonunu azaltır veya arttırabilir. Membranoz lupus nefritinde, subepitelyal lezyonların insitu oluştuğu görüşü vardır. Bu bölgedeki İK'lerin lokal yerleşimi ya böbrek dokusunun endojen antijeni ile (glomerül epitelyal hücrelerin podositlerinin yapısal antijeni ile buna karşı oluşan oto antikorlar)ya da böbrek dokusuna sonradan yerleşen,daha sonra da kendine uygun immünoreaktanlarla birleşen antijenler ile oluş-

maktadır. Örneğin: Katyonik antijenler böbreğe gelip sabit (-) yüklerle karşılıklı etkileşime girerler. Bunlar daha sonra İK'leri oluşturmak için dolaşımdaki spesifik antikorlara bağlanırlar. Katyonik İK'lerin GBM'nini geçebildikleri ve subepitelyal alanda birikebildiklerine ilişkin bulgular vardır. Bunlar daha sonra burada elektron dense birikimleri oluştururlar.

Lupus nefritinin gelişiminde, DNA antikorlarının rolünü açıklayan birçok mekanizma halen tartışmalıdır. Dolaşımdaki DNA-anti DNA kompleksleri direkt olarak böbreklerde birikebilir. Ya da alternatif bir görüşe göre anti-DNA antikorları, böbrekte kritik alanlarda yerleşmiş olan DNA'ya bağlanabilir.

DNA; GBM'nin pozitif yüklü kollejen komponentleri için afiniteye sahiptir. Belli koşullar altında, serbest DNA, glomerüle bağlanabilir. Daha sonra anti-DNA antikorları ile etkileşim, insitu İK formasyonuna neden olacaktır.

Farklı bir görüşe göre de, anti-DNA direkt olarak GBM'nine bağlanabilir. Hayvanlardaki çalışmalarda böbrek lezyonlarda, katyonik anti-DNA'ların varlığı gösterilmiştir. Bu bulgu, katyonik antikorların, GBM'deki (sabit) negatif yüklere bağlandığını düşündürmektedir. Bu görüş tartışmalıdır.

DNA antikorları ile GBM'nin normal yapısında bulunan proteoglycan-heparan sülfatlar-arasındaki çapraz reaksiyon, immün hasarın bir diğer mekanizmasını oluşturur. Bu konu ilerde daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Koagülasyon sektörü ve trombosit anormallikleri de glomerül lezyonlarının patogeneğinde tartışmalı olarak yer almaktadır.

LUPUS NEFRİTİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

ARA(Amerika Romatizma Cemiyeti)SLE için tanı kriterleri geliştirmiştir. Klinik bulgular tablo 2'de gösterilmiştir. Bunlardan herhangi 4 tanesine ilaveten,iki otoantikörün saptanması SLE tanısını koydurur. Bu iki otoantikör, pozitif ANA'ı ile birlikte;Pozitif LE hücresi, anti-ds DNA,anti-SM ya da yalancı pozitif VDRL'den herhangi birisi olmalıdır.

Lupus nefritindeki klinikopatolojik ilişkinin değerlendirilmesi renal morfolojideki değişiklikler hakkında bilgi edinme ancak percutan böbrek biopsi tekniğinin ilerlemesi ile olmuştur. Böbrek biopsileri hakkındaki ilk bilgiler Meuhreke ve ark. tarafından 1954-1957 yılları arasında yapılmıştır. Böbrek tutulumu SLE'lu hastaların yaklaşık %60-70'inde görülür. Ancak hastaların hemen hemen tümünde, biopsi materyallerinin IF ve IM incelemelerinde immuno-histolojik anormallikler vardır.Böbrek tutulumunun spektrumu ve ağırlığı, hastadan hastaya değişebileceği için, prognostik ve terapötik açıdan asemptomatik olgularda son derece önemlidir.

SLE'lu bir hastada; ortaya çıkan idrar bulguları (proteinüri, hematüri, granüller ve/veya böbrek klerens bozuklukları gibi)immün fonksiyonlardaki bozulmalar ile birlikte ise (kompleman düzeyinde düşme; anti-DNA ve/veya artmış İK düzeyleri) bu kişi lupus nefriti kabul edilebilir.Ancak izole piyüri,proteinüri ya da klerens bozukluğu; enfeksiyon, hızlı ilerleyen glomerülonefrit (RPGN), ilaç nefrotoksitesinden de kaynaklanabilir. Böbrek biopsisi, lupus nefritini diğer nedenlerden ayırt etmekte de yardımcı olacaktır.

SLE'UN KLİNİK BULGULARI

Görülme sıklığı %

* Sistemik		
Halsizlik, ateş, iştahsızlık, kusma, kilo kaybı		95
* Kas, iskelet		95
Artralji / myalji		95
Non-eroziv polyartrit		60
El deformiteleri		10
Myopati / myositis		40
İskemik kemik nekrozu		15
* Deri		80
Malar Rash		50
Discoid Rash		15
Fotosensitivite		40
Oral ülserler		40
Diğer deri döküntüleri		40
Alopesi		40
Vaskulitis		20
Pannikulitis		5
* Hematolojik		85
Kro.Hst.anemisi		70
Hemolitik anemi		10
Lökopeni (< 4000mm ₃)		65
Lenfopeni (< 1500mm ₃)		50
Trombositopeni (<100.000)		15
Dolaşan antikoagülan		10-20
LAP		20
Splenomegali		15
* Nörolojik		60
Organik beyin sendromu		35
Psikoz,koma v.d.		10-20
Periferel nöropati		15
* Kardiopulmoner		60
Plörezi		50
Perikardit		30
Myokardit / Endokardit (Libman-Sacks)		10
Plevral effüzyon		30
Lupus pnömonitisi		10
İnterstisyel fibrozis		5
ARDS / hemoraji		<5
* Renal		60-70
Proteinüri		50
Hücresel silendirler		50
Nefrotik sendrom		25
Böbrek yetmezliği		5-10
* GİS		45
Nonspesifik (iştahsızlık, kusma, ağrı, diare)..		30
Vaskulit (kanamalı veya perforasyonlu)		<5
Asit		40
Karaciğer enzimlerinde yükselme		15
* Trombosis		15
Arteryel-Venöz		5-10
* Konjenktivit/eposklerit		10
Sicca sendromu		15

Bu hastalarda böbrek biopsisi yapmanın önemli bir nedeni de tedaviyi saptamak ve prognozu belirlemektir. Biopsi sonuçları, en uygun tedaviyi seçmek konusunda yardımcı olacaktır. Örneğin DPGN (Tip IV) kötü bir prognoz taşımaya karşın, bu tipteki bazı hastalar pulse steroid ve sitotoksik ajanlarla tedaviye çok iyi yanıt verirler. O halde böyle bir hastanın Tip IV nefrit olduğunu bilmek, bu şekildeki bir agresif tedavinin seçiminde hekime yol gösterici olacaktır.

Böbrek biopsisi; lezyonların akut olup olmadığını; hastalığın aktif yada inaktif devrelerini saptamak için de kullanılabilir. Hücre proliferasyonu aktiviteyi; oysaki atrofi, fibrozis yada sclerotic kronisiteyi düşündürür. (Tablo 3).

Aktif lezyonlar

Kronik Lezyonlar

Glomerüller

- * Hücresel proliferasyon
- * Fibrinoid Nekroz
- * Karyoreksis
- * Wire - Loops
- * Suspendotelyal birikimler
- * Hematoxyphil cisimler
- * Trombus
- * Epitelyal kresentler

- * BM kalınlaşması
- * Subepitelyal birikimler
- * Sclerosis
- * Adhezyonlar
- * Fibröz kresentler

Tübülointerstisyel

- * MNH infiltrasyonu
- * Arteriollerde fibrinoid değişiklikler

- * interstisyel fibrosis
- * Tübüler Atrofi
- * Arteriolar Sclerosis

(Tablo 3)

Bu belirleyiciler, tedaviye yanıtı önceden belirlemede kullanılabilir. Biopside progresif renal disfonksiyon bulguları varsa, bu hastalar konvansiyonel tedaviye yanıt vermezler ve bunlara daha agresif tedavi seçmek gereklidir.

Biopsi, aktif proliferatif lezyonları ortaya koyarak anti inflamatuvar tedavinin kullanımı için yol gösterici olurken, sadece sklerosis ve fibrozis varsa immunsupresif tedavi boşuna olacaktır. O halde SLE'da; glomerüller, tübüler ve vasküler hastalıkları kapsayacak şekilde geniş bir spektruma yayılan renal tutulumun tanısı için böbrek biopsisi gerekmektedir.

Klinik olarak, glomerüller tutulumu erken dönemde tanımak oldukça güçtür. Bu nedenle hematüri, proteiniüri, aktif idrar sedimenti ve/veya hipertansiyon her hastada aranmalıdır. Ayrıca idrar konsantrasyon yeteneğinin bozulmasını yansıtan noktüri de en erken semptomlar arasındadır. Ödem sık görülür ve nefrotik sendroma bağlıdır. Hem ciddi proliferatif hemde membranöz tip lupus nefritlerinde görülür.

Azotemi ve nefritik idrar sedimentinin varlığı da proliferatif tipi düşündürür. RPGN, glomerüller kresent oluşumu ile birliktedir. Ciddi proliferatif ya da membranöz lupus nefritlerinin üzerine eklenir. Böbrek fonksiyonlarında ani bozulmaya neden olur. Böyle bir durumda non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), renal ven trombozu yada akut interstisyel nefrit'de akla getirilmelidir.

Tübüler bozukluklar nadir görülür. İdrar konsantrasyon defekti sıktır, ancak non-spesifiktir. Distal renal tübüler asidozis genellikle inkomplettir. Fakat renal tübüler asidozis ile birlikte tip IV. hiporeninemik hipoaldosteronizm olursa hiperpotasemi ortaya çıkar.

:LUPUS NEFRİTİ SINIFLANDIRMASI:

Erken dönemde oluşan lupus nefritleri, geç dönemdekilere göre daha kolaylıkla sınıflandırılabilirler. Çünkü iyileşme skarlaşma ve tedavilerin değiştirici etkileri, o materyalin klasifikasyonunda güçlük yaratabilir.

Klasifikasyon şeması, asıl ışık mikroskopi kriterleri kullanarak oluşur. Fakat IF ve EM bulguları da, böbrek histolojisinin analizini tamamlamak için kullanılırlar.

En sık kullanılanı; WHO tarafından düzenlenmiş olup Pirani ve Pollack tarafından da hafifçe modifiye edilmiştir.

Lupus nefritinde bir devreden diğerine geçiş sıklıkla olmaktadır.

Evre I ---- Normal Glomerül

Evre II ---- Mezengial Nefrit (Mes.LN)

Evre III ---- Fokal Proliferatif Glomerülonefrit (FPLN)

Evre IV ---- Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit (DPLN)

Evre V ---- Membranöz Glomerülonefrit (MLN)

(Evre VI ---- ilerlemiş Sklerozlu Glomerülonefrit) her zaman kullanılmamaktadır.

Tablo 4'de evrelere göre lupus nefritinin klinik özellikleri özetlenmiştir.

Eğer membranöz nefropati örneğinde; endokapiller proliferasyon, kresentler ve necroz da izlenirse, bu membranöz ve proliferatif hastalığın bir karışımı olarak kabul edilir ve proliferatif lupus nefriti gibi tedavi edilir.

Biopsi örneğindeki lezyonların yaygınlığı ve tiplerinin skorlanması, aktivite-kronivite indexini ortaya çıkartır.

:LUPUS NEFRİTİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER:

	<u>FPLN</u>	<u>DPLN</u>	<u>MLN</u>	<u>Mes.LN</u>
Klinik Belirtiler	Tümünde proteinüri, Hematüri sıklıkla, Nefrotik Sendrom nadir, Bazen orta derecede böbrek yetmezliği, Hipertansiyon yoktur.	Tümünde proteinüri ve hematüri. Nefrotik Sendrom yarısından fazlasında başlangıçta oluşur, zamanla tüm olgularda. Böbrek yetmezliği çoğundur. Nadiren ciddi. Hipertansiyon sık.	Proteinüri başlangıçta tüm olgularda. Nefrotik Send. yarısında bşl'da 4/5 olguda daha sonra gelişir. Mikroskopik hematüri yarısında; başlangıçta nadiren hipertansiyon ve minimal böbrek yetmezliği	Hiç klinik bulgu veremeyebilir. Bazılarında minimal proteinüri ve/veya hematüri. Nadiren hafif böbrek yetm. Hipertansiyon yoktur.
Geçiş	DPLN yada MLN'ne geçiş olabilir.	Remisyonla birlikte MLN yada glome. Sklerozlu Mes.LN'ne geçiş olabilir.	Nadiren DPLN'ne	Nefrotik Sendrom gelişimi ile DPLN yada MLN'e geçiş olabilir.
Progresyon	Böbrek yetmezliği gelişmez	Baskılanamayanların yarısında 2 yıl içinde ölüm. Remisyonunda; böbrek yetmezliğine progresyon gelişmez.	inatçı nefrotik sendromda BY'ne progresyon yavaşdır.	Diğerlerine geçiş olmadıkça, progresyon görülmez.
Mortalite	5 yıllık mortalite <%10	5 yıllık mortalite <%25	<%25	--
Patoloji	Orta derecede fokal proliferasyon GBM boyunca ve mezangiumda IgG ve C3.	Hücre proliferasyonu ve kresentler. GBM boyunca ve subendotelial granüller, düzensiz IgI ve Comp. birikimi.	GBM kalınlaşması GBM'de (epitelial ve alanda) granüler IgI ve Compleman	Mezenşial Ig ve Compleman
insidans	%15	%45	%15	%25

Aktivite indexinin orta derecede yüksek bulunması, etkili bir tedavi altında, lezyonların reverzibl olacağını gösterir. Aktivite indexi aşırı yüksekse, regresyondan ziyade skarlaşma ile iyileşme olacaktır ve böbrek yetmezliği riski artacaktır.

Kronisite indexinin yüksek bulunması; böbrek kapasitesinin azaldığını, son dönem böbrek yetmezliği riskinin bulunduğunu gösterir.

Bütün bunlar ortaya koymuştur ki; perkutan böbrek biopsisi, lupus nefritinin varlığını, ağırlığını, aktivitesini saptamada ve tedaviyi yönlendirmede vazgeçilmez bir yöntemdir.

GAG'ların; özellikle Kondroitin Sülfat (CS)'ın yıkımı yüksek orandadır, ancak bu maddenin çok küçük bir miktarı idrarla atılır (59). Birçok araştırma göstermiştir ki, idrardaki GAG, glomerüler filtrasyonla plazmadan köken almaktadır. Tübüler reabsorbsiyon veya sekresyon henüz gösterilememiştir (37). Normal idrarda GAG minimaldir ve bunun da 2/3 kısmı CS'dan gelmektedir(59). Total GAG içindeki Heparan Sülfat (HS) kısmı böbrek dokusundan köken almaktadır.

Idrarda bulunan GAG miktarı, bağ dokusundaki GAG yıkımını ve metabolizma oranını yansıtır (59). SLE'un bağ dokusunu ilgilendiren bir hastalık olması nedeni ile idrar GAG miktarı bize çeşitli dokulardaki metabolik durumu yansıtacaktır. Biz bu nedenle çalışmamızda, eklem ve böbrekteki değişiklikleri değerlendirmek için total GAG atılımını kullandık.

Bu bölümde, lupus olgularında böbrek tutuluşunun varlığını ve tutuluşun ağırlığını belirlemede yol gösterici olabilir mi diye düşündüğümüz ve 24 saatlik idrarda atılımını araştırdığımız GAG'lardan söz etmek istiyorum.

Bağ dokusunun başlıca elemanları, hücreler, sentez edilen makromoleküller ve bunları çevreleyen interstisyel sıvıdır. Hücreler; fibroblastlar, kondrositler ve endotel hücreleri olup, çeşitli makromoleküllerin sentezinden sorumludur.

Bağ dokusunun makromolekülleri ya proteinler ya da kompleks polysakkaritlerdir. Proteinler: 1) Kollajen 2) Fibronectin 3) Elastin olup, kompleks polysakkaritler ise, proteoglycanlar olarak tanınır. Bağ dokusunun hücresel elemanları ikiye ayrılır. Dolaşan ve kalıcı hücreler. Dolaşan hücreler; lenfositler, monositler ve PMNL'leri içerir. Bunlar dokunun yerleşik elemanları değildir. Diğer vucüt yapılarından migrasyonla gelirler. Aktif migrasyonları, inflamasyon ya da normal yenilenme esnasında salınan spesifik kemotaktik maddelere yanıt olarak meydana gelir. Kalıcı hücreler extrasellüler matrixin sentez ve devamından sorumludur.

Değişik stimülasyonlara yanıt olarak, dinlenme fazındaki bu hücreler aktif faza geçer ve matrix makromoleküllerini sentezlerler.

Çeşitli hormonlar; PDGF; TGF-B gibi büyüme faktörleri ve mediatörler (lenfokin ve monokin gibi) bağ dokusu hücrelerinin proliferasyon ve biosentez aktivitesini etkilerler (19,40). E serisi prostoglandinler de CTAP-I (Connective tissue activating peptid-aktive lenfositlerden salınan) varlığında GAG sentezini arttırırlar (19).

Glukokortikoidlerin ise sentezi azalttığına dair bilgiler vardır (80,81).

Bağ dokusunda değişik makromoleküller bulunur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, extrasellüler matrixin yalnızca kollegeni değil, aynı zamanda tamamlayıcı bir parça olarak glycoprotein ve

proteoglycanları da içerdiği bulunmuştur. Proteoglycanlar, polyanyonik makromoleküllerin heterogen bir grubudur. Bir protein çekirdeğe, değişik sayıda, sülfatlanmış GAG zincirlerinin kovalan olarak bağlanmasıyla oluşur.

GAG'lar bağ dokusu hücreleri tarafından sentez ve sekrete edilirler. Bağ dokusunun yapısal bütünlüğünün sağlanmasında temel rol oynarlar. Ayrıca hücre proliferasyon ve diferansiasyonunda rol aldığı, neoplazik olaylarda dokudaki miktarı ve kompozisyonunun değiştiği gösterilmiştir (26,51,58,66).

Ayrıca bazı GAG'lar trombosit, lökosit ve mast hücreleri gibi bazı hücreler içinde de sentez ve depo edilir.

GAG'lar, tekrarlayan disakkarit ünitelerinin oluşturduğu, dalanmamış karbonhidrat polymerleri olarak oluşurlar. Her bir disakkaritin monosakkaritinde; D-glucosamin veya galactosaminin oluşturduğu bir amino şeker ve iduronic asit veya D-glucuronic asit bulunur (38,39,76,85). GAG'lar serbest polymerler olarak oluşmazlar. Birçok GAG zinciri, kovalan olarak bir protein çekirdeğine bağlanarak proteoglycan (PG) denen molekülü oluştururlar. PG'lar glycoproteinlerden farklıdır.

GAG yapısındaki N ve O sülfat zincirlerinin ikisinde değişkendir. Değişkenlik bu kompleks makromoleküllere heterogenite sağlamaktadır. Bunlar: Chondroitin 4 sülfat, Chondroitin 6 sülfat (Chondroitin sülfatlar organizmada en yaygın ve çok miktarda bulunan GAG'dır), hyalüronik asit (HA), Dermatan sülfat (DS), keratan sülfat (KS), heparan sülfat (HS) ve heparin dir.

PG'lar majör GAG'lardan birini içerir. Böylece Chondroitin sülfat proteoglycanları; heparan sülfat PG'ları v.s. olarak adlandırılırlar. Tabloda GAG subgruplarının bulunduğu başlıca yerler görülmektedir (Tablo 5).

<u>BİLESİK</u>	<u>MOLEKÜL AĞIRLIĞI</u>	<u>BULUNDUĞU YERLER</u>
Hyaluronic Asit	----- 4-8 ----- x10 ⁻³	Synovial sıvı, umblikal kord, vitreus, deri, kartilaj
Chondroitin-4-Sülfat	----- 5-50 -----	Kartilaj, deri, kornea, kemik
Chondroitin-6-Sülfat	----- 5-50 -----	Arter duvarı, lökosit, trombosit
Dermatan Sülfat	-----15-40 -----	Deri, kalp kapağı, tendon, arter duvarı
Heparan Sülfat	----- 50 -----	Akciğer, arter duvarı, hepatosit, glial hücre ve glomerül bazal membranı
Heparin	----- 4-25 -----	Mast hücreleri (Akc., KC, deri, barsak mukozasındaki)
Keratan Sülfat	----- 4-19 -----	Kartilaj, kornea, intervertebral disk.

GAG Subgrupları ve Dağılımları (Tablo 5)

HS iskelet dokusunun bir elemanı değildir. Başlıca kan damar duvarında bulunur. Burada yapısal bir role sahiptir ve tüm memeli dokularında BM'lerin yapısal bir komponenti olarak oluşurlar. Bu makromoleküllerin, diğer Ekstrasellüler matriks (ECM) yapıları ile karşılıklı etkileşimleri, genel yapıya ve BM permeabilitesine katkıda bulunur. PG'lar ve GAG'lar, BM bağımlı hastalıkların patofizyolojisinde kritik bir rol oynar (diabet gibi, ateroskleroz gibi).

Subendotelyal alandaki PG'lar, anyonik moleküllerin transfe-rine karşı, elektrostatik bir bariyer olabilir. Bu şekilde böbrek-teki BM PG'ları, serum albüminin glomerüler filtrasyonuna engel olur. Bu nasıl olmaktadır? PG'ların osmolarite özellikleri ve elek-trokimyasal özellikleri yoktur. Taşıdığı sülfat ve karboxyl grup-larına bağlı olarak (-) yüklüdür ve çok sayıda katyonu bağlar.

Extracellüler matrix (ECM)'deki PG turn overı genelde aylar ve yıllarla ölçülecek kadar yavaştır. Uykuda olan bağ dokusu hücreleri, inflamasyon ve immunolojik olaylarda sentez ve yıkımlarını arttırabilirler.

Inflamatuvar eklem hastalığında tipik bir histolojik görünüm vardır: Prolifere olan synovium, inflamasyon ve antikor yapan, kartilaj yüzeyi boyunca ilerleyen ve lokal olarak onu destrükte eden hücrelerle birarada bulunur.

İmmun sistem ile bağ dokusu arasında, kuvvetli bir "karşılıklı etkileşim" olması olasılığı yüksektir. Örneğin; Lenfokinler, bağ dokusunun yeni PG sentezine neden olurken, bazı koşullar altında sentezi inhibe eder ve yıkımı arttırır. Lenfokinler aynı zamanda kollagen yıkıcı bir enzim olan kollagenaz sentezini de stimüle ederler.

Tersine bağ dokusunun bazı elemanları immün sistemin davranışını etkileyebilir ve kemotaktik faktörler gibi rol oynayabilirler. Yalnız antikor oluşumuna önayak olmaz aynı zamanda inflamasyonu da aktive ederler.

Bu komponentler, organizmada her yerde bulunurlar.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, ARA Kriterlerine göre kesin olarak SLE tanısı konan 65 hasta alınmıştır. Olguların tedavi altında veya aktif hastalık döneminde olup olmamaları dikkate alınmamıştır.

Hastaların yaş ortalaması 32,06 olup (17-65), 61'i kadın (%93.8), 4'ü erkek (%6.2)'tir.

Kontrol grubu olarak sağlıklı 17 kişi alınmıştır. Bunların 10'u erkek (%58.8) ve 7 tanesi kadın (%41.2)'dir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 37.9 olup 26-68 arasında değişmektedir.

Her iki gruptan da glikozaminoglikan (GAG) tayini için 24 saatlik idrar toplanmıştır. İdrarlar, çalışma yapılincaya kadar -20 derecede bekletilmiş ve carbazol yöntemi ile E.Ü.T.F. Biokimya Ana Bilim Dalında çalışılmıştır. Sonuçlar mg/G kreatinin (idrar) olarak hesaplanarak değerlendirmeye alınmıştır. Teknik olanaksızlık nedeni ile GAG alt gruplarına bakılamamış, total GAG miktarı ölçülmüştür.

GAG tayini için idrarı alınan her hastaya perkütan böbrek biopsisi yapılmıştır. Biopsiler E.Ü.T.F. Patoloji Ana Bilim Dalında değerlendirilmiş; bulgular WHO'nun belirlediği sınıflandırmaya göre gruplandırılmıştır. Buna göre olgular;

- I) Normal biopsi bulguları
- II) Mezensial Lupus Nefriti
- III) Fokal Proliferatif Lupus Nefriti
- IV) Diffüz Proliferatif Lupus Nefriti, ve
- V) Membranöz Lupus Nefriti olmak üzere beş grupta toplanmıştır. Böylece farklı böbrek patalojilerinde idrarla atılan GAG miktarında herhangi bir değişiklik olup olmadığı araştırılmak istenmiştir.

WHO sınıflandırmasından ayrı olarak, 44 olgunun böbrek biopsi örnekleri, daha sonra yeniden incelenerek aktivite ve kronisite indexleri saptanmıştır (4,5,11,12,25,68). 21 olgunun biopsi örnekleri çeşitli nedenlerle elde edilemediği için bu yönden değerlendirilememiştir.

Aktivite indexinin saptanması için, glomerüller proliferasyon, lökosit exudasyonu, hyalin depozitler; interstisyel depozitler, sellüler kresentler; karyoreksis ve fibrinoid nekroz göz önüne alınmıştır. Değerlendirme; bulguların derecesine göre +1; +2; +3 v.s.olarak yapılmıştır, ancak karyoreksis, fibrinoid nekroz ve sellüler kresentler için bulunan değerler iki katı alınmıştır (Örneğin: Sellüler kresent +2 olarak değerlendirilmişse; aktivite indexinin toplamına +4 katkıda bulunmuştur). Biopsi örneğinde bulunan her parametre için verilen artılar toplanarak, aktivite indexi belirlenmiştir.

Kronisitenin değerlendirilmesinde; glomerüller skleroz, fibröz kresent; tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis temel alınmıştır. Kronisite indexi de aktivite indexinin hesaplandığı gibi belirlenmiştir.

Bu şekilde her olgu için hem aktivite hemde kronisite indexi bulunmuştur.

Hastalar aktivite ve kronisite indexlerinin ağırlığına göre iki gruba ayrılmıştır. Buna göre aktivite ve kronisite index ağırlığının, GAG atılımı üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır

İdrarla atılan başlıca GAG komponentinin; chondroitin sülfat olması ve bunun da en fazla oranda eklemden bulunması nedeni ile,

tutulan eklem sayısının atılım oranını etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu nedenle olgular ayrıca; aktif artrit bulgusu veren eklem sayısına göre iki ayrı grupta toplanmıştır. 0-5 eklem tutulumu olan grup ile 6-10 eklem tutulumu olan grup GAG atılımı yönünden karşılaştırılmışlardır.

Bununla birlikte, böbrek dışında herhangi bir organ tutulumu olanlar (Akciğer, seröz zar, SSS, hepatospleromegali, LAP) ve olmayanlar da ayrı iki grup olarak GAG atılımı yönünden değerlendirilmişlerdir.

Sonuçların istatistiksel değerlendirimi Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapılmıştır. Grup ortalamaları, varyans analizi ve ortogonal karşılaştırma yöntemleri kullanılarak; $\alpha=0.05$ birinci tip hata yapma olasılığı dikkate alınarak karşılaştırılmıştır.

SONUÇLAR

17 kişilik kontrol grubunun, 24 saatlik idrar GAG atılım ortalaması 5.92 ± 2.26 mg/Gkre, toplam 65 SLE'lu olgunun ki ise 11.92 ± 7.62 mg/Gkre bulunmuştur. Her iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($P < 0.05$). SLE'lu hasta idrarında, normal kişilere oranla GAG atılımı belirgin olarak artmıştır. Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmektedir.

Böbrek biopsileri normal olarak değerlendirilen SLE'lu 16 olgunun (%24.60) 24 saatlik GAG atılımı ort. = 10.47 ± 13.87 mg/Gkre

Mezenşial L.N.'li	13 olgunun (%20.00)	ort. = 12.35 ± 15.35 mg/Gkre
Fokal Prolif.L.N.'li	11 olgunun (%16.95)	ort. = 13.70 ± 16.71 mg/Gkre
Diffüz Prolif.L.N.'li	21 olgunun (%32.30)	ort. = 11.29 ± 12.11 mg/Gkre
Membranoz L.N.'li	4 olgunun (%6.15)	ort. = 14.87 ± 27.74 mg/Gkre

olarak hesaplanmıştır. Böbrek biopsi sonuçlarına göre GAG değerlerindeki dağılımlar Tablo 2'de gösterilmektedir.

Normal böbrek biopsili olgularla; tüm patolojik olguların GAG atılımları karşılaştırılmıştır. Bu şekilde; patolojik böbrek biopsili olgularda, normal böbrek biopsili olgulara kıyasla, böbrek hasarını yansıtır şekilde; idrar GAG atılımında yükselme olup olmadığı araştırılmak istenmiştir. Ancak I. grubun GAG atılımı ile 2+3+4+5 grupların GAG atılımları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P > 0.05$).

2,3,4 ve 5. grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarda da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P > 0.05$).

KONTROL GRUBU

TÜM LUPUSLU OLGULARDAKİ GAG DEĞERLERİ

OLGU NO	GAG (mg/Gkre)
1	7.26
2	5.71
3	4.32
4	8.8
5	8.54
6	3.58
7	3.70
8	9.05
9	9.67
10	5.73
11	4.54
12	8.12
13	5.70
14	4.70
15	4.77
16	4.74
17	1.79

HASTA NO	GAG (mg/Gkre)
1	7.77
2	15.74
3	14.08
4	16.87
5	9.05
6	14.18
7	9.76
8	5.64
9	8.08
10	5.17
11	6.22
12	15.23
13	4.50
14	15.53
15	4.67
16	15.08
17	25.73
18	12.69
19	9.43
20	16.38
21	19.00
22	10.17

HASTA NO	GAG (mg/Gkre)
23	11.02
24	10.68
25	4.67
26	8.91
27	12.73
28	9.01
29	10.10
30	12.47
31	18.22
32	9.61
33	12.54
34	5.37
35	8.39
36	17.15
37	5.66
38	31.85
39	22.81
40	6.63
41	11.00
42	4.84
43	6.22
44	45.78

HASTA NO	GAG (mg/Gkre)
45	22.14
46	5.78
47	9.99
48	8.92
49	8.07
50	8.14
51	2.45
52	9.09
53	9.32
54	8.87
55	4.09
56	5.79
57	11.69
58	22.34
59	7.28
60	10.16
61	15.21
62	24.57
63	4.18
64	1.48
65	29.25

KONTROL GRUBU

BÖBREK BİOPSİ SONUÇLARINA GÖRE GAG
DEĞERLERİNDEKİ DAĞILIM

OLGU No	GAG mg/Gkre	HASTA No	Normal Biopsi Bulgusu mg/Gkre	Mezenşial Lupus Nefriti mg/Gkre	Fokal Proliferatif Lupus Nef. mg/Gkre	Diffüz Proliferatif Lupus Nef. mg/Gkre	Membranöz Lupus Nefriti mg/Gkre
1	7.26						
2	5.71	1	7.77	25.73	12.47	11.00	24.57
3	4.32	2	15.74	12.69	18.22	4.84	4.18
4	8.8	3	14.08	9.43	9.61	6.22	1.48
5	8.54	4	16.87	16.38	12.54	45.78	29.25
6	3.58	5	9.05	19.00	5.37	22.14	
7	3.70	6	14.18	10.17	8.39	5.78	
8	9.05	7	9.76	11.02	17.15	9.99	
9	9.67	8	5.64	10.68	5.66	8.92	
10	5.73	9	8.08	4.67	31.85	8.07	
11	4.54	10	5.17	8.91	22.81	8.14	
12	8.12	11	6.22	12.73	6.63	2.45	
13	5.70	12	15.23	9.01		9.09	
14	4.70	13	4.50	10.10		9.32	
15	4.77	14	15.53			8.87	
16	4.74	15	4.67			4.09	
17	1.79	16	15.08			5.79	
		17				11.69	
		18				22.34	
		19				7.28	
		20				10.16	
		21				15.21	

Aktivite indexi 0-5 arasında olan 21 hastanın ortalama GAG değeri 12.06 ± 11.91 mg/Gkre, 6 ve üzerinde olan 23 olgunun ise 11.65 ± 11.38 mg/Gkre bulunmuş, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P>0.05$) Tablo 3.

Aynı şekilde krenisite indexi 0-3 arasında bulunan 31 olgunun GAG değerleri ortalaması 12.16 ± 9.78 mg/Gkre, 4 ve üzerinde olan 13 olgunun ise 11.09 ± 15.11 mg/Gkre bulunmuş, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P>0.05$) Tablo 4.

Böbrek dışında, organ tutulumu olan 37 olgunun ortalama GAG değerleri 13.33 ± 10.03 mg/Gkre organ tutulumu olmayan 28 olgunun ise 10.08 ± 11.53 mg/Gkre idi. Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$) Tablo 5.

0-5 arası eklem tutulumu gösteren 56 olgunun ortalama GAG atılımı 11.09 ± 7.4 mg/Gkre; 6-10 arası eklem tutulumu olan 9 olgunun ortalaması 17.13 ± 18.49 mg/Gkre saptanmıştır. Bu iki grubun sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($P<0.05$) Tablo 6.

Çalışmaya alınan 65 olgunun 40'ında (%61.53) ilaç tedavisi uygulanmaktayken, idrar GAG tayini yapılmıştır (NSAİ; antimalar-yal, kortikosteroid (CS),immüsupresif tekli yada kombine tedavi).

WHO sınıflandırmasına göre gruplandırılan hastalardaki tüm parametreler ve GAG değerleri Tablo 7-8-9-10 ve 11'de toplu halde gösterilmiştir.

KONTROL GRUBU

AKTİVİTE İNDEKSİNE GÖRE GAG DEĞERLERİ

Olgu No	GAG mg/Gkre
1	7.26
2	5.71
3	4.32
4	8.8
5	8.54
6	3.58
7	3.70
8	9.05
9	9,67
10	5.73
11	4.54
12	8.12
13	5.70
14	4.70
15	4.77
16	4.74
17	1.79

Hasta Sayısı	Aktivite kriteri 0-5 arasında bulunan lupuslu olguların GAG değerleri mg/Gkre	6 ve üzerinde bulunan (6-15) olguların GAG değerleri mg/Gkre
1	25.73	16.38
2	12.69	19.00
3	9.43	18.22
4	10.17	9.61
5	11.02	5.37
6	10.68	5.66
7	4.67	11.00
8	8.91	4.84
9	12.73	6.22
10	9.01	45.78
11	12.47	22.14
12	12.54	5.78
13	8.39	8.92
14	17.15	8.07
15	9.99	2.45
16	8.14	9.09
17	10.16	9.32
18	24.57	8.87
19	4.18	4.09
20	1.48	5.79
21	29.25	11.69
22		22.34
23		7.28

KONTROL GRUBU

KRONISITE İNDEKSİNE GÖRE GAG DEĞERLERİ

Olgu No	GAG mg/Gkre
1	7.26
2	5.71
3	4.32
4	8.8
5	8.54
6	3.58
7	3.70
8	9.05
9	9,67
10	5.73
11	4.54
12	8.12
13	5.70
14	4.70
15	4.77
16	4.74
17	1.79

Hasta Sayısı	Kronisite kriteri 0-3 arasında bulunan lupuslu olguların GAG değerleri mg/Gkre	4 ve üzerinde bulunan (4-6) olguların GAG değerleri mg/Gkre
1	25.73	4.84
2	12.69	6.22
3	9.43	8.22
4	16.38	8.07
5	19.00	9.09
6	10.17	9.32
7	11.02	5.79
8	10.68	22.34
9	4.67	10.16
10	8.91	4.18
11	12.73	1.48
12	9.01	29.25
13	12.47	24.57
14	18.22	
15	9.61	
16	12.54	
17	5.37	
18	8.39	
19	17.15	
20	5.66	
21	11.00	
22	45.78	
23	22.14	
24	5.78	
25	9.99	
26	8.14	
27	2.45	
28	8.87	
29	4.09	
30	11.69	
31	7.28	

KONTROL GRUBU

BÖBREK DIŞINDA ORGAN TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN
GAG ATILIM DEĞERLERİ

Olgu NO	GAG (mg/Gkre)
1	7.26
2	5.71
3	4.32
4	8.8
5	8.54
6	3.58
7	3.70
8	9.05
9	9.67
10	5.73
11	4.54
12	8.12
13	5.70
14	4.70
15	4.77
16	4.74
17	1.79

HASTA NO	ORGAN TUT OLAN (mg/Gkre)	ORGAN TUT. OLMAYAN (mg/Gkre)	HASTA NO	ORGAN TUT OLAN (mg/Gkre)	ORGAN TUT. OLMAYAN (mg/Gkre)
1	7.77		34	5.37	
2		15.74	35		8.39
3	14.08		36	17.15	
4	16.87		37	5.66	
5	9.05		38	31.85	
6		14.18	39	22.81	
7	9.76		40		6.63
8		5.64	41	11.00	
9		8.08	42	4.84	
10		5.17	43	6.22	
11		6.22	44	45.78	
12		15.23	45		22.14
13	4.50		46	5.78	
14	15.53		47	9.99	
15	4.67		48		8.92
16		15.08	49		8.07
17	25.73		50		8.14
18		12.69	51		2.45
19	9.43		52	9.09	
20		16.38	53	9.32	
21	19.00		54		8.87
22	10.17		55	4.09	
23		11.02	56	5.79	
24		10.68	57	11.69	
25	4.67		58	22.34	
26	8.91		59		7.28
27		12.73	60	10.16	
28		9.01	61		15.21
29		10.10	62	24.57	
30	12.47		63		4.18
31	18.22		64		1.48
32	9.61		65	29.25	
33		12.54			

KONTROL GRUBU

TUTULAN EKLEM SAYISINA GÖRE GAG ATILIM DEĞERLERİ

OLGU NO	GAG (mg/Gkre)
1	7.26
2	5.71
3	4.32
4	8.8
5	8.54
6	3.58
7	3.70
8	9.05
9	9.67
10	5.73
11	4.54
12	8.12
13	5.70
14	4.70
15	4.77
16	4.74
17	1.79

HASTA NO	0-5 EKLEM TUTULUMU (mg/Gkre)	6-10 EKLEM TUTULUMU (mg/Gkre)	HASTA NO	0-5 EKLEM TUTULUMU (mg/Gkre)	6-10 EKLEM TUTULUMU (mg/Gkre)
1	7.77		34	5.37	
2		15.74	35	8.39	
3	14.08		36	17.15	
4	16.87		37	5.66	
5	9.05		38	31.85	
6	14.18		39	22.81	
7	9.76		40	6.63	
8	5.64		41	11.00	
9	8.08		42	4.84	
10	5.17		43	6.22	
11	6.22		44		45.78
12	15.23		45	22.14	
13	4.50		46	5.78	
14	15.53		47	9.99	
15	4.67		48	8.92	
16	15.08		49	8.07	
17	25.73		50	8.14	
18	12.69		51		2.45
19		9.43	52	9.09	
20	16.38		53	9.32	
21	19.00		54		8.87
22	10.17		55	4.09	
23	11.02		56	5.79	
24		10.68	57	11.69	
25	4.67		58		22.34
26	8.91		59	7.28	
27	12.73		60	10.16	
28	9.01		61	15.21	
29	10.10		62	24.57	
30	12.47		63	4.18	
31	18.22		64	1.48	
32		9.61	65		29.25
33	12.54				

OLGU NO	0.5.EKLEM	6-10 EKLEM	O.T.	A.İ.	K.İ.	GAG
1	+		(+)	0	0	7.77
2		+	(-)	1	0	15.74
3	+		(+)	1	0	14.08
4	+		(+)	1	0	16.87
5	+		(+)	1	0	9.05
6	+		(-)	0	0	14.18
7	+		(+)	0	1	9.76
8	+		(-)	0	0	5.64
9	+		(-)	2	0	8.08
10	+		(-)	1	0	5.17
11	+		(-)	1	0	6.22
12	+		(-)	0	0	15.23
13	+		(+)	1	0	4.50
14	+		(+)	0	0	15.53
15	+		(+)	0	0	4.67
16	+		(-)	D	D	15.08

NORMAL BÖBREK BIOPSİLİ SLE'LU OLGULAR

- Tablo 7 -

O.T.:Organ tutulumu; A.İ.:Aktivite İndeksi; K.İ.: Kronisite İndeksi; GAG :mg/Gkre; (+)=var; (-)=yok; (D)= Değerlendirilmedi.

OLGU NO	0.5.EKLEM	6-10 EKLEM	O.T.	A.İ.	K.İ.	GAG
1	+		(+)	1	0	25.73
2	+		(-)	2	0	12.69
3		+	(+)	5	0	9.43
4	+		(-)	6	1	16.38
5	+		(+)	7	2	19.0
6	+		(+)	0	0	10.17
7	+		(-)	2	0	11.02
8	-	+	(-)	2	0	10.68
9	+		(+)	2	0	4.67
10	+		(+)	2	0	8.91
11	+		(-)	1	0	12.73
12	+		(-)	3	1	9.01
13	+		(-)	D	D	10.10

MEZANSİYAL LUPUS NEFRİTLİ OLGULAR

- Tablo 8 -

O.T.:Organ tutulumu; A.İ.:Aktivite İndeksi; K.İ.: Kronisite İndeksi; GAG :mg/Gkre; (+)=var; (-)=yok; (D)= Değerlendirilmedi.

OLGU NO	0.5.EKLEM	6-10 EKLEM	O.T.	A.İ.	K.İ.	GAG
1	+		(+)	4	3	12.47
2	+		(+)	8	2	18.22
3		+	(+)	7	0	9.61
4	+		(-)	1	1	12.54
5	+		(+)	7	1	5.37
6	+		(-)	5	1	8.39
7	+		(+)	5	1	17.15
8	+		(+)	9	2	5.66
9	+		(+)	D	D	31.85
10	+		(+)	D	D	22.81
11	+		(-)	D	D	6.63

FOKAL PROLİFERATİF LUPUS NEFRİTLİ OLGULAR - Tablo 9 -

O.T.:Organ tutulumu; A.İ.:Aktivite indexi; K.İ.: Kronisite indexi; GAG :mg/Gkre; (+)=var; (-)=yok; (D)= Değerlendirilmedi.

OLGU NO	0.5.EKLEM	6-10 EKLEM	O.T.	A.İ.	K.İ.	GAG
1	+		(+)	9	3	11.00
2	+		(+)	11	4	4.84
3	+		(+)	12	5	6.22
4		+	(+)	12	3	45.78
5	+		(-)	11	0	22.14
6	+		(+)	8	2	5.78
7	+		(+)	2	2	9.99
8	+		(-)	13	5	8.92
9	+		(-)	9	4	8.07
10	+		(-)	4	0	8.14
11		+	(-)	15	2	2.45
12	+		(+)	3	6	9.09
13	+		(+)	14	5	9.32
14		+	(-)	6	0	8.87
15	+		(+)	13	0	4.09
16	+		(+)	10	5	5.79
17	+		(+)	10	3	11.69
18		+	(+)	13	5	22.34
19	+		(-)	9	1	7.28
20	+		(+)	S	D	10.16
21	+		(-)	D	D	15.21

DİFFÜZ PROLİFERATİF LUPUS NEFRİTLİ OLGULAR - Tablo 10 -

O.T.:Organ tutulumu; A.İ.:Aktivite indexi; K.İ.: Kronisite indexi; GAG :mg/Gkre; (+)=var; (-)=yok; (D)= Değerlendirilmedi.

OLGU NO	0.5.EKLEM	6-10 EKLEM	O.T.	A.i.	K.i.	GAG
1	+		(+)	2	2	24.57
2	+		(-)	4	7	4.18
3	+		(-)	4	6	1.48
4		+	(+)	4	4	29.25

MEMBRANÖZ LUPUS NEFRİTLİ OLGULAR - Tablo 11 -

O.T.:Organ tutulumu; A.i.:Aktivite indexi; K.i.: Kronisite indexi;
GAG :mg/Gkre; (+)=var; (-)=yok; (D)= Değerlendirilmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda; bağı dokusunda yaygın olarak bulunan GAG'ların, 24 saatlik idrardaki atılımlarının, yine bir bağı doku hastalığı olan SLE'daki klinik önemi ve özellikle de lupus nefriti ile olan ilişkisini araştırdık.

GAG'ların;(özellikle C.S'ın) yıkımı yüksek orandadır, ancak bu maddenin çok küçük bir miktarı idrarla atılır (59).Birçok araştırma göstermiştir ki, idrardaki GAG, glomerüler filtrasyonla plazmadan köken olmaktadır. Tübüler reabsorbsiyon veya sekresyon henüz gösterilmemiştir (37). Normal idrarda GAG minimaldir ve bununda 2/3 kısmı CS (Chondroitin Sülfat)'tan gelmektedir (59). Total GAG içindeki HS (Heparan Sülfat) kısmı böbrek dokusundan köken olmaktadır.

Idrarda bulunan GAG miktarı, bağı dokusundaki GAG yıkımını ve metabolizma oranını yansıtır (59). SLE'un bağı dokusunu ilgilendiren bir hastalık olması nedeni ile idrar GAG miktarı bize çeşitli dokulardaki metabolik durumu yansıtacaktır. Biz, bu nedenle eklem ve böbrekteki değişiklikleri değerlendirmek için total GAG atılımını kullandık.

GAG atılımlarının, çeşitli hastalıklarda diagnostik bir laboratuvar parametresi olarak kullanımı konusunda bir çok araştırma yapılmıştır.

Öncelikle glomerül ve tübül bazal membranlarındaki GAG içeriği incelenmiştir. İlk kez Kanwar ve Farquhar 1979'da; GAG'ların, GBM ve tübül BM'nında birleştirici, bütünleyici rol oynadıklarını göstermişlerdir (22,46). Bu maddeler, burada lokalize olarak bir anyonik alan oluşturmakta ve makromoleküllerin filtrasyonunda elektrik yük bariyeri görevi yapmaktadır. Aynı zamanda bu anyonik

alanın, dolaşan makromoleküller tarafından BM'nin tıkanmasına engel olduğu ileri sürülmüştür (22,43,46,48). GAG'lar glomerül mezenseyumda da identifiye edilmiş, buradaki başlıca temel madde olduğu düşünülmüşse de, kesin rolleri konusunda fikir birliğine varılamamıştır (43). GBM'nindeki asıl GAG komponentinin heparan sülfat olduğu, değişen miktarlarda chondroitin sülfat, ve dermatan sülfatın da bulunduğu gösterilmiştir. Son üçü daha fazla mezenseyal matrisinde bulunurlar (17,45,46,47). Sellüloz asetat elektroforezi ve daha sonra alcian blue ile vizüalizasyon ya da spektrofotometrik yöntemlerle, total GAG, subgruplarına ayrılmıştır. Bu şekilde heparan sülfat, chondroitin sülfat v.d. bileşikler çalışılmaya başlanmıştır.

GBM'nin doku preparatlarının, insan dahil değişik memeli türlerindeki analizinde; GBM'da %80 heparan sülfat %20 oranında da chondroitin sülfat başta olmak üzere diğer subgruplarında çok az miktarda bulunduğu gösterilmiştir (74).

Nagatsuha ve arkadaşları, bağ dokusu hastalıklarında GAG atılımının bir screening test olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (63). Aynı araştırmacılar yayınladıkları bir başka makalede (64) ortopedik hastalarda ve bağ dokusu hastalığı olarak RA'te bu yöntemle çalışmışlardır. Ortopedik hastaların yarısında çok değişken sonuçlar elde ederken, diğer yarısında GAG atılımını normal bulmuşlardır. RA'li hastalarında ise atılan chondroitin sülfat miktarında belirgin artış saptanmıştır.

İdrarda GAG atılımı Graves Oftalmopatisinde de çalışılmıştır (42). İnsanlardaki retrobulber bağ dokusunda başlıca iki GAG sub grubunun bulunduğu, bunların da hyaluronik asit ve dermatan sülfat

olduğu bilinmektedir (Singh-Nikiforuk, 1976). Malign egzoftalmili hastalarda, buradaki fibroblast sayısında ve GAG yapımında artış olduğu fikrinden yola çıkılarak yapılan bu çalışmada değişik evrelerde oftalmopatisi olan çok sayıda olgu alınmıştır. Aktif ve tedavisiz oftalmopatisi olgularda GAG atılımının arttığı, inaktif hastalık dönemlerinde ve kortikosteroid tedavi ile, değerlerde azalma olduğu gösterilmiştir. Böylece, graves oftalmopatisi için idrar GAG atılımının, aktivite parametresi olarak kullanılabilen bir laboratuvar yöntemi olduğu fikri öne sürülmüştür (42).

İdrar GAG'ları, değişik hastalık gruplarında, çeşitli parametreler için kullanılmıştır. Örneğin: Michelacci ve ark.(61) idrar GAG konsantrasyonu ile ürolithiazis arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. İdrar GAG'larının; özellikle Ca oxalate kristallerinin çökmesini ve büyümesini inhibe ettiğine dair bulgular vardır. Chondroitin sülfat normal idrarda fazla oranda bulunurken, taş oluşumunda heparan sülfat/chondroitin sülfat oranının değiştiği ileri sürülmektedir. Bu arada GAG'ların, üroepitel hücrelerin luminal yüzeyinde mukopolysakkarit bir tabaka oluşturduklarını da belirtelim.

Hennessey ve ark. idrar GAG atılımının, mesane karsinomlu hastaların saptanmasında biyokimyasal bir marker olarak kullanılabilceğini öne sürdüler (36). Çalışmaya alınan 25 mesane Ca tanısı konmuş olgunun 23'ünde değerler normalden yüksek bulunurken, elektroforez yöntemi ile de GAG'ların subgrupları ayrılarak incelenmiştir. İlginç olarak; heparan sülfat ve dermatan sülfatta yükselme olurken, chondroitin sülfatta değişiklik olmamıştır.

Metastazi olan grupta özellikle heparan sülfatın (HS) arttığı gözlenmiştir.

Mekanizması ne olursa olsun, mesane Ca'da artmış GAG atılımının ve subgruplar arasındaki farklılıkların, bu hastalarda erken tanıdan bir marker olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Glomerül ve tübüler bazal membranların GAG içeriği, değişik yaş gruplarında incelenmiş (73) ve yaşlara göre herhangi bir farklılık gösterilememiştir.

Glomerüller kapiller duvar, su ve küçük solutlerin pasajına; semipermeabl membran olarak izin verirken makromolekülleri geçirmez. Bu nedenle ultrafiltrat proteinden yoksundur.

Glomerül kapiller bazal membranının temel olarak kollajen ve sabit anyonik makromoleküllerden oluştuğunu daha önce belirtmiştik. Bu anyonik alanlar esas olarak heparan sülfat proteoglikanını içerir. Hem "size selektif" hem de "charge selektif" bir bariyer olan glomerül kapiller duvarındaki charge selektiviteden heparan sülfat sorumludur.

Glomerülofritlerde, plazma proteinlerinin kaybı size selektivite, charge selektivite yada her ikisinin de kaybına bağlı olarak gelişmektedir.

Tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan membranöz nefropatide bu yapılardaki değişiklikler araştırılmıştır (34). Yapılan bu çalışmada charge selektivitenin kaybı ile ilişkili olarak özellikle glomerüller heparan sülfatın yapısında değişiklik saptanmış; böylece daha az(-)charge özelliği gösteren yeni bir heparan sülfat yapısının ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Groggel ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada total GAG miktarında değişiklik saptanmamıştır.

"Membranöz nefropatide, immunkomplekslerin ve buna bağılı olarak kompleman aktivasyonunun, glomerüler subepitelyal alanda gerçekteştiği ve bu hücrelerin aynı zamanda heparan sülfatın asıl sentez bölgesi olduğu bilindiğine göre; epitelyal hücre yıkımı ve olasılıkla onarım olayına bağılı olarak normalden farklı yapıda HS molekülleri sentez edilmektedir" fikri ortaya atılmıştır.

Aynı araştırmacının yayınladığı bir toxic nefropati deneysel modelinde de, heparan sülfat düzeyleri normal bulunmuş, ancak burada da heparan sülfatın yapısında değişiklik saptanmıştır (35).

Böylece bu iki örnekten yola çıkılarak; "HS düzeyleri normal bulunmasına karşın yapısındaki değişiklikler, glomerüler permeabilitenin arttığı birçok hastalıkta önemli rol oynamaktadır" denebilir (34,35).

Rosenzweig ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise spesifik GAG yıkıcı enzimlerle heparan sülfat, hyalüronik asit ve kondroitin sülfatın uzaklaştırılması ile GBM'nin permeabilitesindeki değişiklikler incelenmiştir. Sonuçta; hazırlanan doku preparatlarından bu maddelerin ayrılmaları, glomerülün permeabilite özelliğini bozmakta,protein kaçağını arttırmaktadır. Ayrıca GAG bileşiklerinin yapısındaki bozuklukların, proteinüri patogeneğinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (75).

Kanwar ve Rosenzweig,1981'de yaptıkları çalışmada (49) normal ve deneysel olarak hayvanlarda oluşturulan nefrotik durumlarda, GBM'daki GAG'ları incelemişlerdir. Nefrotik böbreklerin GBM'ındaki anyonik alanların dağılımında, normal grupla karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Proteinürinin, anyonik

alan oluşturan GAG dışındaki diğer glomerül kapiller duvar bileşiklerindeki değişikliklere bağlı olabileceği öne sürülmüştür.

Staprans ve ark.farklı bir sonuç elde ederek nefrotik sendromlu hastaların idrarlarında serbest heparan sülfat ve serbest chondroitin-4- sülfatın, kontrol grubuna kıyasla dikkati çekecek şekilde azaldığını ileri sürmüşlerdir (79). Ancak bunun nedenini açıklayamamışlardır.

GAG'ların idrarla atılımları ve bunun proteinüri ile ilişkisi Kircher ve Lubec'in, idiopatik Glomerülonefrit, Alport Sendromu ve Diabetes Mellituslu hastalarda yaptıkları bir çalışmada ele alınmıştır. Proteinüri tüm nefrotik hastalıklarda heparan sülfat atılımının arttığı, ancak renal tutulum bulguları vermeyen DM'lu olgularda total GAG ve heparan sülfat atılımının kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuştur. İlginç bir şekilde, glomerülonefritli 10 olgunun, idrar total GAG miktarları kontrol grubuna yakın fakat heparan sülfat miktarları yüksek saptanmıştır (53).

Metabolik bir hastalık olan Diabetes Mellitus'ta idrar GAG atılımı ve diabetik nefropati arasındaki ilişki bir çok çalışmada incelenmiştir.

IDDM'lu hastalarda normalden daha yüksek miktarda GAG atılımının olduğu bulunmuştur (7,8,24,32,41,72). Baggio ve ark.nın (7) 1986'da yayınladıkları bir makalede "GBM'daki GAG'ların düzenindeki bozulma, IDMM'da albüminürinin gelişimine ilk basamak teşkil etmektedir. Artmış GAG atılımı, proteinürinin başlamasından önce ortaya çıkmakta, eğer diabetin metabolik kontrolü iyi yapılırsa GAG atılımı azalmakta ve mikroalbüminürinin başlamasında gecikmektedir" denmektedir.

Yine Baggio ve Gambaro (32), 1989'da, diabetik nefropatinin patogenezinde GAG metabolizmasının önemli bir rol oynadığını ve glomerüler tutulumun bir göstergesi olarak, anormal GAG atılımının değerli bir veri olduğunu ileri sürdüler.

Aynı araştırma grubunun 1986 ve 1989'daki çalışmalarında da aynı konu üzerinde durulmuştur (6,31). Mikroalbüminüri döneminden önce; histolojik olarak saptanabilen herhangi bir glomerül hasarı bulunmadan, GAG, sialik asit ve glycoprotein metabolizmasından sorumlu iki enzimin düzeyi, kontrol grubuna göre hasta grupta yüksek bulunmuştur. Bu da öncelikle bir enzim indüksiyonunun olduğunu, daha sonrada GAG ve sialik asitin artışı ile kendini gösteren bir bazal membran yıkımının meydana geldiğini düşündürmektedir. Dolayısı ile GAG artışı, GBM metabolizmasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır.

1990 yılında yapılan bir çalışmada (72) idrarda total GAG Heparan sülfat ve kondroitin sülfat atılımında artma saptanmıştır. Bununla birlikte, diabetik glomerülde sentez edilen Heparan sülfat (HS) yapısının normalden farklı olduğu bulunmuştur. Bu farklı yapıdaki HS, normal HS'in fizikokimyasal ve fonksiyonel özelliklerini gösterememekte ve olasılıkla permeabilite artışından sorumlu olmaktadır.

Bu çalışmada ilginç olan; idrar total GAG ve HS atılımının, plazma glukoz, albüminüri ve kan basıncı düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermesidir. Araştırmacılar, "sebepler ne olursa olsun, diabetik hastalardaki yüksek idrar GAG düzeyleri, GBM tutulumunun erken bir göstergesidir" hipotezini desteklemektedirler (72).

1991'de diabetik nefropatili hastalarda GAG metabolizmasının regülasyonundan sorumlu genlerde defekt olduğu ileri sürülmüştür. (24). Tip I DM'lu hastalardan, nefropati gelişenlerinde, nefropati gelişmeyenlere oranla daha fazla genetik defekt saptanmıştır. Bu genler, GAG'lar başta olmak üzere extrasellüler matrix bileşiklerinin metabolizmasından sorumlu enzimlerin yapımını ve düzenlenmesini sağlar. GAG metabolizmasındaki değişiklikler; endotelial, myomedial ve mezenşial hücrelerin yapısındaki proteoglikan biosentezine yansır, bunun sonucu olarak diabetin komplikasyonları ortaya çıkar. Çünkü GAG'lar yapısal bütünlüğe katkı sağlamalarının yanı sıra, antitrombogenik ve antilipemik etkiler ve özellikle de GAG-HS antiproliferatif özellik gösterir. Bu nedenle de DM'daki GAG metabolizma değişiklikleri sonucu proliferatif retinopati, ciddi makroangiopati ve albüminüri ile seyreden nefropati gibi bir dizi komplikasyonun ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (24).

Bütün bunlara karşın Bernard ve arkadaşları(16), 1988 yılında yayınlanan çalışmalarında, DM'lu hastalarda albüminüri ile GAG atılımı arasında ilişki olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Endreffy ve Dicso(27), bağ doku hastalıklarında GAG atılımını çalışmışlardır. 5'i RA, 2'si PSS, 1'i SLE'lu olguların tümünde GAG atılımı normalden yüksek bulunmuş, atılan başlıca subgrup, chondroitin sülfat olarak bildirilmiştir. Ancak PSS ve SLE'li olgularda artrit olup olmadığı bildirilmemektedir.

Ankilozan spondilitte, sialik asit ve GAG'ın yüksek plazma düzeylerinin, diagnostik bir test olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (82).

Bir bař dokusu hastalığı olan sclerodermada, 9 hastadan alınan deri fibroblastlarının in vitro kùltùrlerinde, 6 hastada belirgin GAG ve Hyaluronik asit sentez artışı saptanmıştır (13).

Murata ve Takeda 1980'de yayınlanan çalışmalarında; PSS'lu hastalardaki 24 saatlik GAG atılımının, normale karşılaştırıldığında artmış olduğunu; elektroforetik analizle de HS'daki artışı'nın fazlalığını saptamışlar ve bu sonucun, artmış GAG turnoverına bağlı olduğunu ileri sùrmüşlerdir (62).

Eklemde kartilaj hasarının olduğu RA (Romatoid Artrit) ve OA (Osteoartrit) gibi patolojilerde, synovial GAG'lar çalışılmıştır (33,78). Özellikle IL1'in eklem kavitesi içindeki direk etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalarda, kartilajdaki Proteoglikan (PG) kaybı ile synovial sıvıdaki PG artışı arasında direk bir ilişki saptanmıştır. Kartilaj yıkım ürünlerinin, synovial sıvıdaki belli aralıklarla ölçùmleri, eklemdeki katabolik aktivite hakkında bilgi vermektedir. Ancak hastalığın geç dönemlerinde, kartilajdaki GAG miktarı azalacağı için synovial sıvıdaki miktarda buna paralel olarak düşmektedir. Kronik dönemdeki hastalardan (ister aktif isterse inaktif fazda olsunlar) alınan synovial örneklerde GAG konsantrasyonu düşük bulunmuştur (71).

RA'de; eklemdeki birçok immün ve inflamatuvar reaksiyon sonucu ortaya çıkan sitokinler, IL₁ gibi mediatörler, kartilajdan GAG salınımını stimüle etmektedir. Hastalığın akut döneminde PG yıkım ürünleri kartilaj matrixinden salınarak, önce synovial sıvı daha sonra da serum ve idrarda saptanabilmektedir (15). Vücut sıvılarındaki PG bileşiklerinin konsantrasyonları, özellikle akut dönemde kartilajda oluşan metabolik değişiklikleri yansıtacağından, bu

aynı zamanda etkili tedavinin takibinde de yardımcı olacaktır(71).

Synocial sıvının yanı sıra, idrarla GAG atılımı konusu RA başta olmak üzere eklem hastalıklarında çalışılmıştır (21,29,56).

Eklem kartilajında inflamatuvar ve non-inflamatuvar yıkımın olduğu RA ve OA gibi durumlarda idrar GAG atılımının arttığı, RA'daki artış oranının OA'e göre çok daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar, özellikle chondroitin sülfat atılımının ön planda olduğunu göstermektedir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada da RA'li olgularda idrarda total GAG atılımı, kontrol grubundan anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuş ve RA'li olgulardaki atılımın tutulan eklem sayısı ile yakın ilişki gösterdiği ortaya konmuştur (83).

Chuck'ın yaptığı çalışmada da (21); RA, OA ve Akut Myokard infarktüsü (AMİ) sonrası idrar GAG atımları, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. OA'li grupta, kontrol grubundan anlamlı farklılık saptanmazken, aktif RA'de ve non-artiküler doku hasarının olduğu AMİ'de GAG atımları yüksek bulunmuştur. RA'li hastalara Penisilamin, Altın yada Klorakin tedavilerinden birisi uygulandıktan sonra bakılan GAG değeri, öncekine göre düşük saptanmıştır. AMİ'deki artış, kalp kasındaki GAG konsantrasyonuna bağlanmıştır.

SLE'lu hastalardaki GAG metabolizması ile ilgili çalışmalar sonderece azdır.1990'da yapılan bir çalışmada, GBM'nin temel GAG'ı olan HS'a karşı histonların yüksek bir afiniteye sahip olduğu, bu nedenle polyklonal anti-DNA antikörlerinin cross reaksiyonu ile SLE nefritinin patogenezinde rol oynayabilecekleri ileri sürülmüş ve, aktif hastalık döneminde ortaya çıkan bu antikörlerin GBM'daki HS'a bağlanarak yıkımına neden olabileceği fikri ortaya atılmıştır.

Yine aynı şekilde Faaber ve ark.nın(28) yaptıkları çalışmada, 33 SLE'lu hastanın 30'unun serumunda,HS'a karşı antikorlar saptanmış, Anti HS antikor titresi,Anti-DNA antikor titresi ile korelasyon göstermiştir.Sonuçta Heparan Sülfat (HS)'ın,Cross reaktif anti DNA antikorları için, bir hedef antigen olarak davrandığı ileri sürülmüştür.

SLE'de plazma GAG düzeyleri ile ilgili Friman ve ark.nın (30) çalışmasında klinik olarak aktif hastalık döneminde olanlarda, inaktif dönemde olanlara göre plazma GAG düzeyi yüksek bulunmuştur. Ancak bunun ESR, native DNA yada C₄ düzeyi ile ilişkisi saptanmamıştır. Bu durum olguların bir kısmının tedavi altında olmasına bağlanmıştır.

Piriev de (69) aktif SLE'de plazma GAG düzeylerini yüksek bulmuştur.

SLE'da idrar GAG düzeyinin yükseldiği DiFerrante (9) tarafından 1957 yılında yayınlanan bir çalışmada belirtilmiştir.Bunun dışında,SLE'lu hastalarda,idrar GAG düzeylerini,bunun klinik bazı parametrelerle ve özellikle böbrek histolojisi ile ilişkisini araştıran benzer bir çalışmayı literatürde bulamadık. Sadece Astakhova ve ark.nın (3) 1981 yılında Moskova'da yayınladıkları bir çalışma,aynı olmasa da bizim çalışmamızla benzer amaçlar taşıyordu.Bu araştırmada SLE tanısı almış 74 hasta,klinik gidişlerine göre akut,subakut ve kronik diye, kriterleri belirtilmeyen üç gruba ayrılmış, akut seyir gösterenlerde GAG düzeyi en yüksek değere ulaşmış, kroniklerde ise önemli değişiklik saptanmamıştır.

Yine bu çalışmada, hastalar böbrek tutulumu olan ve olmayan

diye iki gruba ayrılmış, böbrek tutulumu olan grupta GAG değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca lupus nefriti; 1) idrar bulgusu verenler 2) Nefritik Sendrom gösterenler 3) Nefrotik Sendrom gösterenler olmak üzere üç grupta toplanmış ve en yüksek GAG atılımı 3.grupta bulunmuştur.

Ancak böbrek patolojisi olanlar ve olmayanlar ile bu üç grubun nasıl belirlendiği, hangi kriterlerin kullanıldığı, böbrek biopsisinin yapılıp yapılmadığı belirtilmemiştir ve WHO sınıflaması kullanılmamıştır.

Çalışmamızda, SLE'lu hasta grubu ile kontrol grubunun yaş ortalamaları birbirine yakındır. Yaş ve cinsiyetin, GAG atılımı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (73).

SLE'lu olgularımızdaki böbrek patolojilerinin WHO sınıflandırmasına göre dağılım oranları da literatürde bildirilen oranlara yakın bulunmuştur.

Tüm hasta grubundaki 24 saatlik total GAG atılımı, kontrol grubuna göre belirgin yükseklik göstermiştir. Bu sonuç, daha önce söz edildiği gibi çeşitli bağ dokusu hastalıklarında, gerek plazmada gerekse idrarda GAG miktarının artmış olduğunu belirten çalışmalara uyan bir bulgudur.

Çalışmamızda, böbrek biopsisi yapılarak, WHO sınıflamasına göre, histolojik olarak belirli bir böbrek patolojisi gösteren ve göstermeyen SLE'lu olgu grupları arasında, 24 saatlik idrarla atılan total GAG miktarı açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kuşkusuz, saptanan böbrek patolojilerinin ağırlığına göre de GAG atılımları anlamlılık taşımıyordu. Kontrol grubu ile SLE'lu hasta grubu arasında var olan, GAG atılımındaki anlamlı

fark, SLE'lu olgulardaki eklem tutuluşlarına bağlı olarak değerlendirildi. Bu olgulardaki eklem tutuluş sayısı, GAG atılımında belirgin etki gösteriyordu.

Astakhova'nın yaptığı çalışmada, her ne kadar GAG atılımının renal patoloji hakkında bilgi verdiği söyleniyorsa da, renal patolojinin kriterleri ve histolojik özellikleri belirtilmemiştir. Ayrıca hastalardaki synovitin varlığı hakkında da herhangi bir bilgi verilmemiştir.

Priestley yaptığı çalışmada (70), eklem motilitesini sınırlayan cheiroartropatinin, diabetes mellituslu hastalarda bile GAG atılımını etkilediğini belirtmektedir.

Churck ve arkadaşları (20) sistemik sklerozisli hastalardaki idrar GAG atılımını incelerken, belirgin synoviti olan olguları çalışma dışı tutmuşlardır. Synovitin GAG atılımını arttıracadığı dşnlmş, yine sonucu değiştirebileceği dşnncesi ile böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu çalışmada da, hastalığın ağırlığı ile GAG atılımı arasında beklenen ilişki elde edilememiştir. Sistemik sklerozlu ve diffüz tutulumu olan olguların idrar GAG değerleri, kontrol grubuna yakın çıkarken, inkomplet CREST'li olgulardaki atılım miktarı yüksek bulunmuştur. Öte yandan Chuck'ın hem PSS'lu hem de RA ve OA'li gruplarda yaptığı çalışmalarda, hasta grubunda da kontrol grubunda da GAG değerlerinde geniş farklılıklar saptanmıştır (20,21).

Bizim olgularımızda da, gerek kontrol gerekse hasta gruplarımızda bulunan GAG değerleri geniş varyasyon göstermiştir.

SLE'un multisistemik bir hastalık olması, GAG'ların da vücud dokularında yaygın bir şekilde bulunması, organ tutulumu olan ve

olmayan grupların sonuçlarını etkilemiştir. Kaldı ki bu gruplardaki olgularda, idrar GAG miktarını oldukça etkileyen eklem tutulumu da vardır.

Normal idrarlardaki total GAG'nın çok önemli bir kısmını iskelet dokusundan kaynaklanan kondroitin sülfat oluşturur. SLE gibi, olguların %90'ında eklem tutulumunun olduğu bir hastalıkta, total idrar GAG miktarındaki artışın, olağan bir şekilde kartilaj hasarından etkileneceği kuşkusuzdur. Nitekim bizim olgularımızda da hasta ve kontrol grubu arasındaki, idrar GAG atılım farkı, eklem tutuluşundan kaynaklanmıştır.

Total idrar GAG'nın çok az bir kısmını GBM yerleşimli HS oluşturur. Ne yazık ki biz idrardaki HS miktarına bakamadık. Böbrek patolojisi ile ilgili diğer çalışmalarda yapıldığı gibi; heparan sülfatı, chondroitin sülfattan ayırabilseydik belki de böbrek tutulu ve özellikle aktivite indexi yüksek olan grupta HS miktarını araştırmak çok ilginç olacaktı.

Olgularımızın %61.53 (40 olgu) NSAİ, kortikosteroid veya sitotoksik ajanlarla, tekli veya kombine olarak tedavi görmekteydi. Sözü edilen ilaçların GAG'nın dokudaki sentezi ve idrarla atılımını etkilediğini belirten çalışmalar (20,21,42,80,81) olmasına karşın, SLE'lu olgularda böbrek tutuluşu olan ve olmayanlar arasında GAG atılım farkı yokken, eklem tutuluş ağırlığı değişik olanlar arasında, belirgin atılım farkının var oluşu nedeniyle bu ilaçların olgularımızdaki sonuçları etkilemediğini düşünmekteyiz.

Chuck'ın her iki çalışmasında ve bizimde çalışmamızda bulduğumuz; "Aynı grup içinde dahi minimum ve maximum GAG değerlerinin çok büyük farklılıklar göstermesi; bu değişkenin hassas olarak öl-

çümündeki güçlükten mi,yoksa kontrol edilemeyen başka faktörlerin etkisinde kalmasından mı kaynaklanıyor?" bilemiyoruz.

Kirshner'in çalışmasında belirttiği gibi; proteinürili böbrek hastalıkları ile GAG atılımı arasındaki nedensel ilişkiyi kurmak zor görünse de, SLE'da GBM heparan sülfatı ile anti-DNA antikorları arasındaki ilişkilerin gösterilmesinden sonra (1990'da) GAG'nın bu subgrubu üzerinde dikkatlerin yoğunlaştırılması gerek görünmektedir. Öte yandan, heparan sülfat atılımının ölçümü; SLE'lu olgularda böbrek tutuluş varlığına erken bir gösterge, tutuluş tipinin ağırlığına ve belki de histolojik olarak aktivite ve kronisite index kriterlerine noninvaziv, pratik bir yaklaşım gibi ümitler verebilir düşüncesindeyiz.

Sonuçta, çalışmamızda idrarla total GAG atılımı; SLE'lu olgularda böbrek tutuluşu ve tutuluş ağırlığını belirleyici bir kriter olarak saptanmamış; yalnızca olgulardaki eklem tutuluş varlığı ve tutulan eklem sayısına göre belirgin artış gösteren bir parametre olarak kabul edilmiştir.

ÖZET

SLE, böbrek tutuluş ağırlığının prognozu belirlediği multi-sistemik bir hastalık olup, böbrek tutuluşu da, eğer tüm olgulara biopsi yapılır ve, IM, IF ve EM ile incelenirse yaklaşık olarak %100 sıklıkla görülebilmektedir. Böbrek tutuluşunun histolojik ağırlığı klinik ve rutin biokimyasal parametrelere her zaman yansımamakta, çok ağır bir böbrek tutuluşu klinik ve laboratuvar olarak negatif olabilmekte, öte yandan biopsi örneğindeki aktivite/kronisite histolojik belirleyicilerinin ağırlığı da uygulanacak sağaltımı büyük ölçüde etkileyebilmektedir. Bu görüşten hareketle, aykırı görüşler de olmasına karşın tüm lupus olgularına böbrek biopsisi yapmak zorunluluğu doğmaktadır. Kuşkusuz, invaziv bir yöntem olduğu için bu girişim çoğu olguda tedirginliğe ve korkuya yol açmakta, seyrekte olsa bazı potansiyel komplikasyonları beraberinde getirmektedir.

GAG'lar bağ dokusu hücreleri tarafından sentezlenen ve çeşitli dokularda bulunabilen, inflamasyon ve immünolojik olaylarda sentez ve yıkımları değişebilen makromoleküllerdir. GAG'ların glomerül ve tübül bazal membranında bütünlüğü sağlayan bir komponent olduğu, çeşitli glomerülopatilerde idrarla atılımlarının artabildiği gösterilmiştir.

Bu çalışmamızda; böbrek biopsisi dışında invaziv olmayan bir yöntemle, 17 kontrol ve 16'sı böbrek biopsisi normal, 49'u böbrek biopsisi patolojik olmak üzere toplam 65 SLE'lu olguda; böbrek tutuluş varlığı, tutuluş tipi ve böbrek histolojisinde aktivite/kronisite parametreleri ağırlığı, 24 saatlik idrarla GAG atılımına bakılarak araştırılmıştır. Hastalar ayrıca tutulan eklem sayısına göre de değerlendirilmiştir.

Elde edilen verilerle, 17 kişilik kontrol grubunun 24 saatlik idrar total GAG atılım ortalaması ile 65 SLE'lu olgunun ortalaması arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış, " SLE'lu olgularda normal kişilere oranla GAG atılımının arttığı"sonucuna varılmıştır.

Böbrek biopsileri normal olarak değerlendirilen 16 SLE olgusunun 24 saatlik total GAG atılımı ile, biopsileri patolojik bulunan tüm lupuslu olguların total GAG ortalamaları karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır. Patolojik olarak saptanan dört grubun kendi sonuçları arasında da, ayrıca aktivite ve kronisite parametreleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde de anlamlı ilişki elde edilmemiştir.

Aynı şekilde böbrek dışı organ tutulumunun da sonuçları etkilemediği gösterilmiştir.

Bununla birlikte, tutulan eklem sayısına göre, iki grupta değerlendirmeye alınan hastaların sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Tutulan eklem sayısı ile GAG atılımı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.

Olgularımızda ki idrar total GAG atılım yüksekliğinin eklem harabiyetinden kaynaklandığı söylenebilir. Ancak, idrar GAG ölçümlerinin SLE'daki glomerüler patolojiyi yansıtıp yansıtmayacağı, bize yine de tartışma konusu olarak kalmaktadır. Çünkü, son yıllarda glomerül yapısındaki sabit (-) yüklü proteoglycan olan HS'ın DNA antikorları ile olan ilişkisi saptandıktan sonra, bu subgrubun kalitatif ve kantitatif tayinleri SLE'daki glomerüler patoloji hakkında bilgi verebilir düşüncesindeyiz.

K A Y N A K L A R

- 1- Alarcon SD: Systemic Lupus Erythematosus, Pathology and pathogenesis. Primers On The Rheumatic Diseases, Edit: Schumacher HR, Klippel JH, Robinson DR, 9thEd, Arthritis Foundation, Atlanta GA, S:96-99, 1988.
- 2- Anthonovych T: Pathology and classification Lupus Nephritis. Ann Intern Med 106, S:84, 1987.
- 3- Astakhova A: Significance of urine GAG determination for the characterization of pathological processes in SLE. Ter Arkh 53 (7), S:36-43, 1981.
- 4- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM: Prognostic factors in Lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. Am J Med,75, S:382-90, 1983.
- 5- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE: Diffuse Proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. Kidney int, 25, S:689-95, 1984.
- 6- Baggio B, Briani G, Cicerello E, Gambaro G, Bruttomesso D, Tiengo A, Borsatti A, Crepaldi G: Urinary Glycosaminoglycans Sialic Acid and Lysosomal Enzymes Increase in Nonalbuminuric Diabetic Patients. Nephron 43:187-190, 1986.
- 7- Baggio B, Briani G, Cicerello E, Gambaro G, Borsatti A, Crepaldi G: Urinary Glycosaminoglycan Excretion and Microalbuminuria in Diabetes. JAMA, 225, 23: 1986.
- 8- Baggio B, Gambaro G, Briani G: Urinary excretion of GAGs and brush border enzymes as markers of glomerular and tubular involvement in kidney disease. Contrib Nephrol 42:107-110, 1984.

- 9- Baldwin DS: Lupus Nephritis. Textbook of Nephrology, Edit: Massry SG, Glasscock RJ, Williams-Wilkins, Baltimore / London, 1983. S:6.79-6.94.
- 10- Balow JE: Lupus Nephritis: Natural history, prognosis and treatment. Clin Immunol Allergy 6:353-59, 1986.
- 11- Balow JE, Austin HA: Renal Disease in SLE. Rheumatic Disease clinics of North America 14,1, Edit: Klippel JH, W.B.Saunders Company, Philadelphia 1988, S:117-133.
- 12- Banfi G, Mazzucco G, Di Belgiojoso GB et al: Morphological Parameters in Lupus Nephritis. Q J Med. 55, 217: 153-168, 1985.
- 13- Bashey RI, Millan A, Jimenez SA: Increased Biosynthesis of GAG by Scleroderma Fibroblasts in Culture. Arthritis Rheum 27,9: 1040-1045, 1984.
- 14- Bennett WM, Bardana EJ, Norman DJ: Natural history of "Silent" lupus nephritis. AM J Kidney Dis 1: 359-64, 1982.
- 15- Bensouyad A, Hollander AP, Dularay B, Bedwell AE, Cooper RA, Hutton CW, Dieppe PA, Elson CJ: Concentrations of GAG in synovial fluids and their relation with immunological and inflammatory mediators in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 49: 301-307, 1990.
- 16- Bernard AM, Ouled A, Roels H, Lauwerys R, Vandelleene B, Lambert A; Lack of Relationship between Urinary GAGs and Indices of Tubular and Glomerular Renal Damage. Nephron 48:82-83, 1988.
- 17- Brown DM, Michael AF, Oegema TR: GAG synthesis by Glomerul in vivo and in vitro. Biochim Biophys Acta, 674: 96-104, 1981.

- 18- Calatroni A: Products of the breakdown of glycosaminoglycans in normal and pathological human plasma and urine. Ital J, Biochem 23: 267-268, 1974.
- 19- Castor CW: Regulation of Connective Tissue metabolism. Arthritis and Allied Conditions, Edit: Mc Carty DL, Hollander JL, 10th Ed, Lea-Febiger Philadelphia, 1985, S:242-253.
- 20- Chuck AJ, Murphy J, Weiss JB, Jayson MI: Urinary Glycosaminoglycan Excretion in Systemic Sclerosis Subsets Compared with Normal Controls. Br J Rheum 26:259-261, 1987.
- 21- Chuck AJ, Murphy J, Weiss JB, Greenan DM: Comparison of urinary glycosaminoglycan excretion in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, myocardial infarction and controls. Ann Rheum Dis 45: 162-166, 1986.
- 22- Cohen MP, Surma ML: Renal glomerular basement Membrane. J. Biol Chem, S:1767-1770, 1980.
- 23- Daireaux M, Redini F, Loyau G, Pujol JP: Effects of Associated cytokines on Collagen and GAG Production by Cultured human Synovial Cells. Int J Tiss Reac 11 (1):21-31, 1990.
- 24- Deckert T, Horowitz IM, Enevoldsen AK, Kjellen L, Deckert M, Lykkelund C, Burcharth F: Possible Genetic Defects in Regulation of Glycosaminoglycans in Patients with Diabetic Nephropathy. Diabetes 40: 764-770, 1991.
- 25- Decker JL, Steinberg AD, Reinertsen JL, Plotz PH, Balow JE, Klippel JH: Systemic Lupus Erythematosus: Evolving Concepts. Ann int Med 91: 587-604, 1979.
- 26- De Klerk DP: The Glycosaminoglycans of Human Bladder Cancers of Varying Grade and Stage. J. Urol 134: 978-981, 1985.

- 27- Endreffy I, Dicso F: Glycosaminoglycan Excretion in Connective Tissue Diseases. Clin Biochem 21: 135-138, 1988.
- 28- Faaber P, Rijke TP, Van De Putte LB, Capel PJ, Berden JH: Cross-reactivity of human and murine anti-DNA antibodies with heparan Sulfate; the major GAG in glomerular basement membranes. J Clin Invest 77 (6): 1824-1830, 1986.
- 29- Friman C, Eronen I, Hamalainen E: Increased urinary excretion of glycosaminoglycans degradation products in rheumatoid arthritis. Abstract. European Congress on Rheumatology. Paris, 1981: 1077.
- 30- Friman C, Nordstrom D, Eronen I: Plasma Glycosaminoglycans in Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol 14,6:1132-1134, 1987.
- 31- Gambaro C, Cicerello E, Mastrosimone S, Lavagnini T, Baggio B: High Urinary Excretion of Glycosaminoglycans: A possible Marker of Glomerular Involvement in Diabetes. Metabolism 38,5. 419-420, 1989.
- 32- Gambaro G, Baggio B: Erythrocyte Charge, Glycosaminoglycans and Diabetic Nephropathy. Nephron 51:422-423, 1989.
- 33- Graeme C: Measurement of sulphated GAGs and proteoglycan fragments in arthritic synovial fluid. Ann Rheum Dis, 48:17-24, 1989.
- 34- Groggel GC, Stevenson J, Hovingh P, Linker A, Border WA: Changes in heparan sulfate correlate with increased glomerular permeability. Kidney int 33:517-523, 1988.
- 35- Groggel GC, Hovingh P, Border WA, Linker A: Changes in glomerular heparan sulfate in puromycin aminonucleoside nephrosis AM J Pathol 128: 521-527, 1987.

- 36- Hennessey PDT, Hurst RE, Hemstreet GP, Cutter G: Urinary Glycosaminoglycan Excretion as a Biochemical Marker in Patients with Bladder Carcinoma. *Cancer Res* 41: 3868-3873, 1981.
- 37- Hesse A, Wuzel H, Vahlensieck W: Significance of Glycosaminoglycans for the Formation of calcium oxalate Stones. *AM J Kidney Dis* 17,4: 414-419, 1991.
- 38- Howell DS, Manicourt DH: Complex Polysaccharides. Primers on The Rheumatic Disease, Edit:Schumacher HR, Klippel JH,Robinson DR, 9th Ed, Arthritis Foundation, Atlanta GA, S:15-18, 1988.
- 39- Jackson RL, Busch SJ, Cardin AD: Glycosaminoglycans: Molecular Properties,Protein Interactions and Role in Physiological Processes. *Physiological Rev* 71,2: 481-539, 1991.
- 40- Jimenez SA:The Connective Tissues:Structure,Function and Metabolism, Primers on The Rheumatic Disease, Edit: Schumacher HR, Klippel JH, Robinson DR, 9thEd, Arthritis Foundation, Atlanta GA, S:6-14, 1988.
- 41- Jung K, Pergande M, Schimke E, Ratzman KP, Ilius A: Urinary enzymes and low molekuler mass Proteins as Indicator of Diabetic Nephropathy. *Clin Chem* 34,3:544-547, 1988.
- 42- Kahaly G, Schuler M, Sewell AC, Bernhard G, Beyer J, Krause U: Urinary Glycosaminoglycans in Graves Ophthalmopathy. *Clin Endocrinology* 33: 35-44, 1990.
- 43- Kanwar YS,Farquhar FG:Anionic Sites in the glomerular basement membrane *J Cell Biol* 81:137-153, 1979.
- 44- Kanwar YS, Linker A,Farquhar MG: Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritine after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfat) by enzyme digestion. *J.Cell Biol* 86: 688-693, 1980.

- 45- Kanwar YS, Rosenzweig LJ, Jakubowski ML: Distribution of denovo synthesized sulfated glycominoglycans in the glomerular basement membrane and mesangial matrix. Lab invest 49: 216-226. 1983
- 46- Kanwar YS, Farquhar MG: Isolation of glycosaminoglycans (heparan sulfate) from glomerular basement membranes. Proc Natl Acad Sci USA, 76: 4493-4497, 1979.
- 47- Kanwar YS, Linker A, Farquhar MG: Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of GAG (heparan sulfate) by enzyme digestion. J Cell Biol 86:688-693, 1980.
- 48- Kanwar YS, Rosenzweig LJ: Clogging of the glomerular basement membrane. J Cell Biol. 93:489-494, 1982.
- 49- Kanwar YS, Rosenzweig LJ, Kerjaschki DI: Glycosaminoglycans of the glomerular basement membrane in normal and nephrotic states. Renal Physiol 4 (2-3): 121-130, 1981.
- 50- Kanwar YS, Farquhar MG: Presence of heparan sulfate in the glomerular basement membrane. Proc Natl Acad Sci USA 76:1303-1307, 1979.
- 51- Kawai T, Suzuki M, Kageyama K: Glycosaminoglycans in lung Carcinoma. Human Pathol 19,11:1288-1292, 1988.
- 52- Kenneth HF, Kenneth ES: Rheumatic Disease. Basic and Clinical Immunology, Edit: Stites DP, Terr AI, 7th Ed, Appleton-Lange, Norwalk, S:438-443, 1991.

- 53- Kircher S, Lubec G: Urinary Excretion of Acid Glycosaminoglycans and its Relationship to Proteinuria. *Nephron* 42:275-276, 1986.
- 54- Kittlick PD: Inflammation, glycolytic metabolism and glycosaminoglycans. *Exp Pathol* 30: 1-19, 1986 (Review).
- 55- Kosiagin DV: Urinary GAG in joint Diseases. *Revmatologiya (Moskva)* 4:52-56, 1988.
- 56- Krajickova J, Macek J: Urinary proteoglycan degradation product excretion in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 47:468-471, 1988.
- 57- Lahita RG: Sex Steroids and the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 28: 121-126, 1985.
- 58- Manley G, Bower L, Anson A: Urinary Excretion of GAG in disseminated neoplasm. *J Clin Pathol* 31:447-453, 1978.
- 59- Mavrikakis ME, Kontoyannis D, Karll J, Kittas CH et al: Glycosaminoglycans in urine. Articular and Periarticular Tissues in Streptozotocin Diabetes in Rats. *Endoc Experiment* 23:295-304, 1989.
- 60- Mbuyi J, Dequeker J, Teblich M, Merlevede M: Relevance of urinary excretion of alcian-blue-glycosaminoglycans complex and hydroxyproline to disease activity rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 9:579-593, 1982.
- 61- Michelacci YM, Glashan RQ, Schor N: Urinary excretion of glycosaminoglycans in normal and stone forming subjects. *Kidney Inter* 36:1022-1028, 1989.
- 62- Murata K, Takeda M: Compositional changes of urinary acidic GAGs in Progressive Systemic Sclerosis. *Clin Chim Acta* 108: 49-59, 1980.

- 63- Nagatsuka Y, Sato K, Otatani N, Yosizowa Z: A method of screening test for excretion pattern of urinary GAGs and its application to normal human urine. *Tohoku J Exp Med.* 132 (2):159-171, 1980.
- 64- Nagatsuka Y, Sato K, Satake S, Yosizawaz: Excretion pattern of urinary GAGs from orthopedic patients. *Tohoku J Exp Med.* 133 (4):413-416, 1981.
- 65- Oksel F: Klinik renal bulgusu olan ve olmayan sistemik lupus eritematosus olgularında histolojik ve immunofluoresan teknikle böbrek tutuluşunun araştırılması. Uzmanlık tezi. İzmir-1988.
- 66- Olsen EB, Trier K, Eldov K, Ammitzball : GAGs in Human Breast Cancer. *Acta Obst Gyne Scand* 67:539-542, 1988.
- 67- Parthasarathy N, Spiro RG: Basement Membrane Glycosaminoglycans. *Arch Biochem Biophys* 213,2:504-511, 1982.
- 68- Pirani CL, Pollack VE, Schwartz FD: The Reproducibility of semiquantitative Analyses of Renal Histology. *Nephron* 1:230-237, 1964.
- 69- Piriev BA: Blood Serum GAGS in Assessing The Degree of Activity in SLE. *Revmatologiya (Moskva)* 2:29-34, 1988.
- 70- Priestley GC, Collier A, Matthews DM, Clarke BF: Increased Urinary Excretion of GAGs in Insulin Dependent Diabetic Patients With Limited Joint Mobility. *Br J Rheumatol* 27:462-464, 1988.
- 71- Ratcliffe A, Doherty M, Maini RV, Hardingham E: Increased concentrations of proteoglycan components in the synovial fluids of patients with acute but not chronic joint disease. *Ann Rheum Dis.* 47:826-832, 1988.

- 72- Reddi AS: Glomerular and urinary glycosaminoglycans in diabetic rats. Clin Chim Acta, 189:211-220, 1990.
- 73- Raubsæet FAG, Veerkamp JH, Monnens LAH: Sulphated GAG content of Glomerular and tubular Basement Membranes of individuals of Different Ages. Nephron 41:344-347, 1985.
- 74- Raubsæet FAG- Langeveld JPM, Veerkamp JH: Glycosaminoglycan content of glomerular and tubular basement membranes of various mammalian species. Biochim Biophys Acta 838: 144-150, 1985.
- 75- Rosenzweig LJ, Kanwar YS: Removal of Sulfated (Heparan Sulfate) or Nonsulfated (Hyaluronic Acid) GAGs Results in Increased Permeability of the Glomerular Basement Membrane to I¹²⁵ Bovine Serum Albumin. Lab invest 47,2: 177-183, 1982.
- 76- Rosenberg L: Structure and Function of Proteoglycans. Arthritis and Allied Conditions, Edit: Mc Carty DL, Hollander JL, 10th Ed, Lea-Febiger, Philadelphia, S:227-241, 1985.
- 77- Schur PH: Clinical Features of SLE. extbook of Rheumatology, Edit: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge BC, Third Ed, W.B Saunders Company, Philadelphia, S:1101-1125, 1989.
- 78- Silverman B, Cawston TE, Pagethomas DP, Dingle J, Hazleman BL: The Sulphated GAG Levels in Synovial Fluid Aspirates in Patients with Acute and Chronic Joint Disease. Br J Rheumatol 29: 340-344, 1990.
- 79- Staprans I, Garon SJ, Hopper J, Felts JM: Characterization of GAGs in urine from patients with nephrotic syndrome and control subject and their effects on lipoprotein lipase. Biochim Biophys Acta, 678:414-422, 1981.

- 80- Saarni H, Tammi M, Vuorio E: Effects of Cortisol on Glycosaminoglycans synthesized by normal and Rheumatoid Synovial Fibroblasts in vitro. Scand J Rheum 6:222-224, 1977.
- 81- Smith T.J: Dexamethasone Regulation of Glycosaminoglycan Synthesis in Cultured Human Skin Fibroblasts. J Clin Invest 74: 2157-2163, 1984.
- 82- Susheela AK, Das TK, Khurana JS, Jayaswal A, Dave PK: Circulating levels of sialic acid and glycosaminoglycans: a diagnostic test for ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis, 47:883-837, 1988.
- 83- Tavlı T, Doğanavşargil E, Özmen D, Bayındır O: Romatoid Artritli Olgularda İdrar GAG Değerleri. 9 Ulusal Biokimya kongresi tebliğ. 1989.
- 84- Termaat RM, Brinkman K, Von Gompel F, Van den Heuvel LP etal: Cross-Reactivity of monoclonal anti-DNA antibodies with heparan sulfate is mediated via bound DNA/histone complexes. J Autoimmun, 3(5):531-545, 1990.
- 85- Trelstad RL: Matrix Glycoproteins. Textbook of Rheumatology, Edit: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge BC, Third Ed, WB Saunders Company, Philadelphia, S:42-53, 1989.
- 86- Woods VL, Zvaifler NI: Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Textbook of Rheumatology, Edit: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge BC, Third Ed, WB Saunders Company, Philadelphia, S:1077-1094, 1989.
- 87- Wu VY, Wilson B, Cohen MP: Disturbances in Glomerular Basement Membrane Glycosaminoglycans in Experimental Diabetes. Diabetes 36: 679-683, 1987.