

Romatoid Artritte Renal Histopatolojik Bulgular*

Mustafa GÜLLÜLÜ**
Keriman TINAZTEPE***
Kamil DİLEK****
Mahmut YAVUZ**
Mustafa YURTKURAN*****

ÖZET

Çalışmamızda 24 Romatoid Artritli (RA) vakanın böbrekleri, klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak incelendi. Klinik ve laboratuvar incelemede (idrar analizi, serum kreatinini, glomeruler filtrasyon değeri (GFR), intravenöz pyelografi (İVP), renal ultrasonografi) 12 vakada anomali bulunurken, renal biyopsilerin ışık mikroskopisiyle incelenmesinde 20 vakada çeşitli histopatolojik bulgular saptandı. Bu bulgular % 41 oranında tübüler atrofi, % 37 oranında mezangial matriks ve hücre artışı, % 29 oranında arteriollerde fibro-hyalen kalınlaşma, % 25 oranında fokal global glomeruloskleroz, % 25 oranında fokal segmental glomeruloskleroz, % 25 oranında tübüler dilatasyon, % 20 oranında interstisyel fibrosis ve % 20 oranında amiloidoz idi.

Klinik ve laboratuvar incelemede vakaların % 50'sinde renal patoloji saptanırken, histopatolojik incelemede bu oran % 83 idi. Klinik ve labo-

* V.th Mediterranean Congress of Rheumatology'de sunulmuştur (15-17 Ekim 1990, Madrid).

** Uzm. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

*** Prof. Dr.; Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.

**** Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

***** Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

ratuvar patolojiden daha fazla oranda ışık mikroskopik patoloji saptanması, romatoid artritte böbreğin primer veya sekonder subklinik olarak hastalığa iştirakinin bir delili şeklinde kabul edilebilir.

SUMMARY

Renal Histopatological Findings in Rheumatoid Arthritis

In 24 rheumatoid arthritis cases (4 male, 20 female), kidneys were evaluated clinically, in laboratory and histopathologically. In 12 cases urine examination, serum Cr, GFR, renal US and IVP revealed normal findings (Group I) and in the other 12 cases laboratory and clinical examination showed some abnormalities (Group II).

All the cases in group II (12/12) and only eight cases in group I (8/12) showed renal histopathologic abnormalities (We observed in all cases (24) 41 % tubular atrophy, 37 % mesangial matrix and cell proliferation, 29 % interstitial cell proliferation, 29 % focal global sclerosis, 25 % focal segmental sclerosis, 5 25 arterial fibro-hyaline thickening, 25 % tubular dilatation, 20 % interstitial fibrosis and 20 % amyloidosis.

While in clinical and laboratory examination of rheumatoid arthritis cases pathology was found in 50 % of cases, this ratio increased to 83 % in histopathological examination. This findings can be considered evidence of extensive involvement of kidneys either primarily or secondarily in rheumatoid arthritis.

GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA), eklem bulguları ön planda olmasına rağmen birçok organı atake edebilen sistemik bir hastalıktır. R.A.'te renal tutulum yeterince açıklığa kavuşmamış olup günümüzde bile extra artriküler organ tutulumları arasında en çok tartışılanıdır¹. Bu konuda yapılan çalışmalarda renal patoloji görülme sıklığı çok değişik oranlarda bildirilmiştir. Camp, A.V. ve ark.² bu oranı % 18 olarak bildirirken Orjavik ve ark.³ % 100 olarak rapor etmişlerdir (Tablo: I).

Amiloidoz R.A. in iyi bilinen komplikasyonlarından olmasına rağmen görülme sıklığı yapılan çalışmalarda % 0-60 gibi çok farklı oranlarda bildirilmiştir^{3,4} (Tablo: I).

R.A.'te kronik interstisyel değişikliklerle seyreden analjezik nefropatisinin görülme sıklığı da amiloidozda olduğu gibi % 0 ile 46 gibi çok değişik oranlarda bildirilmiştir^{2,5,6,7} (Tablo: I).

Tablo: I - Romatoid Artritte Renal Histopatolojik Bulgu Oranları

	Renal Patoloji	Amiloidoz	İnterstisyel Fibrozis
Camp. A.V. ve Arkadaşları	% 18	% 3	% 0
Salomon. M.L. ve Arkadaşları	% 39	% 0	% 0
Fuji. T. ve Arkadaşları	% 48	% 0	% 0
Brun. C. ve Arkadaşları	% 65	% 12	% 29
Sellars. L. ve Arkadaşları	% 73	% 0	% 0
Pasternack. A. ve Arkadaşları	% 90	% 5	% 45
Helin. H. ve Arkadaşları	% 93	% 46	% 0
Hordon. L.D. ve Arkadaşları	% 96	% 0	% 4
Orjavik. O. ve Arkadaşları	% 100	% 50	% 0
Ramirez. C. ve Arkadaşları	% 100	% 6	% 46
Boers. M. ve Arkadaşları	% ?	% 11	% 18

Literatürde altın ve D-Penisilamin tedavisinin bir komplikasyonu olarak R.A.'li vakalarda sıklıkla membranöz glomerulonefrit olmak üzere birçok immünkompleks glomerulonefriti bildirilmiştir^{1.4.8.9.10.11}. R.A.'te başka bir nedene bağlı olmaksızın sistemik hastalığın bir parçası olarak geliştiği iddia edilerek yayınlanan glomerulopatiler uniform özellikte olmayıp farklı oranlarda değişik histopatolojiler içermektedir. Günümüzde bile R.A.'e özgü glomerulonefritin tamamen reddinden geniş çaplı varlığını şiddetle destekleyen görüşlere varıncaya kadar geniş bir düşünce spektrumu mevcuttur^{3.5.6.7.12.13.14.15.16.17}.

İşte bu literatür verilerinin ışığında sistemik bir hastalık olan R.A.'te çelişkili sonuçların bildirildiği renal histopatolojik değişiklikleri araştırmak için vakalarımızın klinik ve laboratuvar verileri ile böbrek biyopsisi ışık mikroskopisi bulgularını karşılaştırarak tartışmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında RA tanısı ile yatırılan 4 erkek 20 kadın toplam 24 hasta çalışma kapsamına alındı. Vakalarımızın yaşları 15-60 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 51,2 idi. Vakalara RA tanısı Amerikan Romatizma Cemiyetinin 1987 kriterlerine göre konuldu.

Vakalarımızın tümünde hemoglobin, hematokrit, lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), 3 kez tam idrar tetkiki, kreatinin klerensi, 24 saatlik idrarda protein tayini, renal konsantrasyon testi yapıldı. Ayrıca açlık kan şekeri, serum üre, kreatinin, ürikasit, total protein ve protein elektroforez ölçümleri ya-

pıldı. Yine vakalarımızın tamamında RF, IgG, IgA, IgM ve ANA ölçümleri yapı-
lıp en az 3 kez LE hücresi arandı. Vakalarımızın tamamında renal biyopsi yap-
madan önce hemorajik diyatez olmadığı saptandı. Böbrek ultrasonografisi ve
IVP ile de böbreklerin anatomik yapısı, parankim ekojenitesi ve fonksiyonu ince-
lenip, renal biyopsi için kontrendikasyon teşkil edebilecek herhangi bir patoloji-
nin bulunup bulunmadığı araştırıldı.

Renal biyopsi ultrasonografi veya skopi eşliğinde tru-cut biopsi iğnesi kul-
lanılarak perkütan yapıldı. Hastaların renal biyopsileri Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Pediatrik Nefropatoloji bölümünce ışık mikroskopisi ile değeren-
dirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza aldığımız vakaların hastalık süregenliği (hastalık yaşı) 2-25 yıl
arasında olup, ortalama 10, 1 yıl idi.

Vakalarımızın tamamı farklı süre ve değişik kombinasyonlarda analjezik-
NSAİD kullanmışlardır. 18 vaka kortkosteroid almış, 2 vaka ise çalışmaya alın-
madan 3,5 yıl önce altın tedavisi görmüştü.

Vakalarımıza ait bazı klinik ve laboratuvar bulgular Tablo II'de sunul-
muştur.

**Tablo: II - Romatoid Artritli Vakalarda Bazı Klinik ve Laboratuvar
Bulgularının Görülme Sıklığı**

Hipertansiyon	% 20
Proteinüri	% 40
İdrar Konsantrasyon Kabiliyetinde Bozukluk	% 28
İdrar Sediment Anomalisi	% 24
Cr. Cl'de Azalma	% 36
Serum Üre ve Kreatinin Yüksekliği	% 4
Anemi	% 88
Eritrosit Sedimentasyon Hızı Artışı	% 100
Albumin Düşüklüğü	% 68
Protein Alfa 2 Globulin Artışı	% 84
Elektroforozinde Gama Globulin Artışı	% 80
RF Pozitifliği	% 88
ANA Pozitifliği	% 18
LE Hücresi Pozitifliği	% 0
Serum IgG Artışı	% 36
Serum IgA Artışı	% 10
Serum IgM Artışı	% 15
IVP'de Anomali	% 24

Vakalarımızın histopatolojik incelemesinde ise 4 vakanın renal biyopsisi normal olarak bulunurken 20 vakada çeşitli patolojiler mevcuttu. Tablo III'de RA'li vakalarımızda görülen renal histopatolojik değişikliklerin görülme oranları verilmiştir. Buna göre vakalarımızda % 41,6 oranında tubuler atrofi, % 37,5 oranında mesangial matriks ve hücre artışı, % 29 oranında interstisyel hücre artışı, % 25 oranında fibro-hyalen arterioller kalınlaşma, % 25 oranında fokal global skleroz, % 25 oranında fokal segmental skleroz, % 25 oranında tubuler dilatasyon, % 20 interstisyel fibrozis ve % 20 oranında amiloidoz saptandı.

Tablo: III - Romatoid Artritli Vakalarda Görülen Renal Histopatolojik Değişiklikler ve Görülme Oranları

HISTOPATOLOJİK BULGU	GÖRÜLME ORANI
Tubuler Atrofi	% 41.6
Mezangial Matriks ve Hücre Artışı.....	% 37.5
İnterstisyel Hücre Artışı	% 29.1
Fibro-Hyalen Arterioller Kalınlaşma.....	% 29.1
Fokal Segmental Glomeruloskleroz	% 25
Fokal Global Glomeruloskleroz	% 25
Tubuler Dilatasyon	% 25
İnterstisyel Fibrozis	% 20.8
Amiloidoz	% 20.8

TARTIŞMA

Kronik enfeksiyon hastalıklarının günümüzde daha kolay tedavi edilebilmesi nedeni ile RA, amiloidozisin en önemli etyolojik faktörlerden birisi olmuştur. Otopsi materyaline dayalı çalışmalarda araştırmacılar % 60 ve % 08 gibi çok farklı oranlarda amiloidoz saptadıklarını rapor ederken^{4.5.6.7.12}, biyopsi çalışmalarında da % 50 ile % 0 gibi oranlarda amiloidoz bildirmişlerdir^{6.7.16.18.19}.

Biz serimizde 5 vakada (% 20) amiloidoz tesbit ettik. Bu vakaların 2'si nefrotik sendrom düzeyinde, 1'i 1.5 gr/gün, biri zaman zaman 0,2 gr/gün düzeyinde proteinüri gösterirken, 1 vaka da proteinürisiz seyrediyordu. Proteinürisiz vaka ile, 0,2 gr/gün düzeyinde proteinürlü vakada amiloid birikim medüller sahada tubul civarı ve damar cidarlarında idi.

Literatürde ilk kez Bell tarafından RA'li vakaların otopsi serilerinde hafif bir endokapiller glomerulonefritin varlığından söz edilmişti¹⁸. Daha sonraki yıllarda yapılan otopsi ve biyopsi çalışmalarında üniform özellik göstermeyen glomerulopati tipleri tanımlanmıştır^{12.13.20}. Bu glomerulopati tipleri arasında bizim

çalışmamızda da olduğu gibi mesangial matriks ve/veya hücre artışı ile karakterize mesangial değişiklikler en dikkati çeken glomerulopati tipleriydi.

Ramirez, G. ve ark.⁵, RA'li otopsi serilerinde % 38 oranında mesangial proliferasyon saptarken, biyopsi serilerinde Salomon, M.L. ve ark.⁶ % 38 Sellars, L. ve ark.²¹ % 43, Orjavik, O. ve ark.³ tümü proteinürili RA vakalarında % 42, Hordon, L. D. ve ark.¹⁶ tümü hematürili RA vakalarında % 71 Helin, H. ve ark.¹³ proteinüri veya hematürili vakalarda % 28 oranında mesangial değişiklik saptadıklarını bildirmişlerdir. Arge, M. ve ark.²² de renal lezyonlu 19 RA vakasında en sık rastlanan patolojinin 12/19 oranı ile mesangial proliferasyonla karakterize proliferatif GN. olduğunu bildirmişlerdir.

Biz çalışmamızda % 37 oranında (9 vakada) mesangial matriks ve/veya hücre artışı saptadık. Sonuçlarımız Orjavik, Salomon, Helin, Sellars gibi araştırmacıların sonuçları ile uyumlu idi. Mesangial değişiklik saptadığımız 9 vakanın 2'si proteinüri, 2'si de proteinüri + hematüri gösteriyordu. Bu vakaların birinde amiloidoz ve dördünde fokal glomeruloskleroz mesangial değişikliklere eşlik eden patolojilerdi.

Literatürde RA seyrinde sıkça görüldüğü bildirilen GN. tiplerinden biri de Membranöz GN.'tir. Daha çok altın ve D-penisilamin tedavisine sekonder olan membranöz GN., bu iki ajanın kullanılmadığı RA vakalarında da saptanmıştır^{10.13.18.22.23.24.25}. Bu konuda Skrifvars, B.V. ve ark.'nın çalışması dikkat çekicidir⁴. Bu araştırmacılar 20 RA'lı vakanın 6'sında ışık mikroskopisi ile renal patoloji saptamazken, IF incelemede bu vakalarda membranöz GN'in erken dönemine uyan diffüz, granüler fazda IgG ve C₃ birikimi gözlemişlerdir.

Biz serimizde membranöz GN. tesbit edemedik. Ancak IF ve EM inceleme yapmadığımız çalışmamızda erken dönemde membranöz GN'i saptayamamış olmamız söz konusu olabilir.

Literatürde Boers, M. ve ark.'nın¹² RA'li otopsi serilerinde bildirdikleri 5 vaka dışında pek rastlanmayan fokal glomerulosklerozu çalışmamızda 8 vakada (% 33) saptadık. 7 vaka fokal, 1 vakada diffüz glomeruloskleroz tanısı alırken, başka patolojiler gösteren 4 vakada da fokal segmental skleroz bulgusu mevcuttu. Fokal glomerulosklerozlu vakaların 4'ünde klinik ve histopatolojik bulgular iskemik tipte uyumlu idi. 1 vakada tek taraflı atrofik böbrek, 1 vakada da ankilozan spondilit mevcut iken, 2 vakada fokal glomeruloskleroza neden olabilecek RA dışında sebep yoktu. Fokal glomerulosklerozlu vakaların 4'ünde patolojik idrar bulgusu yokken, 1 vakada 2 gr/gün, 3 vakada da 0,2 gr/gün düzeyinde proteinüri mevcuttu.

Ayrıca literatürde Membranoproliferatif GN, fokal proliferatif GN, minimal Change GN ve nekrotizan GN RA'li vakalarda daha nadir olmakla beraber bildirilen diğer glomerulopati tipleridir^{5.12.16.17.19.20.22.26}.

Çalışmamızda 3 vakada kronik interstisyel nefrit mevcuttu. Bu vakaların 2'sinde renal konsantrasyon kabiliyeti de azalmış olup analjezik nefropatisi ile uyumluluk göstermekteydi. Her ne kadar 3 vaka kronik interstisyel nefrit tanısı almışsa da vakalarımızın tümü dikkate alındığında tubulo-interstisyel değişiklikler büyük bir oranda göze çarpmaktaydı. En sık rastlanan patoloji % 41 oranı ile tubuler atrofi olup, ayrıca % 29 oranında interstisyel hücre artışı, % 25 oranında tubuler dilatasyon, % 20 oranında interstisyel fibrozis ve % 8 oranında peri-glomeruler fibrozis saptandı.

RA'li otopsi serilerinde araştırmacılar % 18-59 arasında interstisyel fibrozis saptarlarken^{5,12,27}, bunun analjezik-NSAID kullanımı ve daha az oranda arterio ve arterioloskleroza bağlı olarak geliştiğini vurgulamışlardır.

Biyopsi çalışmalarında da Brun, C. ve ark.¹⁸ % 25, Pasternack, A. ve ark.¹⁴ % 45 oranında interstisyel fibrozis saptarken, Avrupa ülkelerine göre analjezik kullanımın daha az düzeyde olduğu ABD'de yapılan çalışmalarda Pollak, E.E. ve ark.⁷ ile Salomon, M.L. ve ark.⁶ serilerinde interstisyel fibrozis bildirmemişlerdir. Ancak Salomon, M.L. ve ark. vakaların çoğunda tubuler atrofi bulunduğu dikkat çekmişlerdir. Orjavik, O. ve ark.³ 14 RA'li vakanın 3'ünde ve Davis, J.A. ve ark.²⁶ yayınladıkları 1 RA'li vakada interstisyel fibrozis, tubuler atrofi ve interstisyel hücre artışına dikkat çekmişlerdir.

Çalışmamızda % 29,1 oranında orta ve küçük çaplı damarlarda ve arteriollerde Fibro-hyalen kalınlaşma ve lümen daralması saptadık. Fibro-hyalen kalınlaşma saptadığımız bu 7 vakanın 4'ü hipertansif, 3'ü normotansifti. Ayrıca bu 7 vakanın 5'inde Cr. Cl'i azalmıştı.

Literatürde biyopsi serilerinde, Pollak, V.E. ve ark.⁷ % 34, Brun, C. ve ark.¹⁸ % 38, Pasternack, A. ve ark.¹⁴ % 45 oranında vasküler kalınlaşma ve daralma saptarken, otopsi serilerinde de Ramirez ve ark.⁵ % 54 oranında arteriollerde proliferasyon, Boers, M. ve ark.¹² ise % 90 oranında benign nefroskleroz saptamışlardır. Boers, M. ve ark. bu yüksek oranı serilerinde hipertansiyon, diabetes mellitus ve aterosklerozun yüksek oranda bulunmasına bağlarken, RA veya tedavisinde kullanılan ilaçların da ek bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir.

Burry, H.C.²⁸ de çalışmasında RA'li vakalarda böbrek ufak arterlerinde nonspesifik intimal kalınlaşmalar saptamış ve bu hastalarda Cr.Cl.'ndeki azalmanın en sık nedeninin arteriyel daralma olduğunu öne sürmüştür.

Vakalarımızın klinik ve laboratuvar olarak (Proteinüri, idrar konsantrasyon bozukluğu, Cr.Cl.'de azalma, üre ve Cr. retansiyonu gibi) 12'sinde (% 50) renal anomali saptarken histopatolojik incelemede 20 vakada (% 83) patolojik bulgu tesbit ettik. Diğer bir anlatımla klinik ve laboratuvar olarak renal bozukluk göstermeyen RA'li vakaların 2/3'ünde histopatolojik bozukluk saptadık. Sonuç

olarak çalışmamız bize RA'li vakalarda renal patolojinin oldukça sık görüldüğünü ve bunların bir kısmını subklinik olarak seyredebildiği kanısını vermiştir.

KAYNAKLAR

1. COHEN, A.H.: Rheumatoid Arthritis, in Textbook of Nephrology. Ed: MASSRY, S.G., GLASSOCK, R.J., Williams and Wilkins, Baltimore, 1989, p. 705-706.
2. CAMP, A.V., MOWAT, A.G., FLETCHER, W.B., DUNNILL, M.S., Mc IVER, A.G.: Study of Renal Disease in Rheumatoid Arthritis. Ann. Rheum. Dis., 32: 278-279, 1973.
3. ORJAVIK, O., BRODWALL, E.K., OYSTESE, B., NATVING, J.B., MELLBY, O.J.: A Renal Biopsy Study with Light and Immunoflourescent Microscopy in Rheumatoid Arthritis. Acta. Med. Scand., Suppl. 646: 9-14, 1981.
4. HEPTINSTALL, R.H.: Rheumatoid Arthritis. In Patology of the Kidney. Edi: Heptinstall, R.H., Little, Brown and Company, Boston/Toronto, 1983, p. 824-838.
5. RAMIREZ, G., LAMBER, R., BLOOMER, H.A.: Renal Pathology in Patients with Rheumatoid Arthritis. Nephron, 29: 124-126, 1981.
6. SALOMON, M.L., GALLO, G., POON, T., GOLDBLAT, M., TCHERTKOFF, V.: The Kidney in Rheumatoid Arthritis. Nephron, 12: 297-310, 1974.
7. POLLAK, V.E., PIRANI, C.L., STECK, I.E. and KARK, R.M.: The Kidney in Rheumatoid Arthritis: Studies by Renal Biopsy. Arthritis Rheum, 5: 1, 1962.
8. SKRIFVARS, B.V., TÖNROTH, T.S., TALLQVUST, G.N.: Gold-Induced Immune Complex Nephritis in Seronegative Rheumatoid Arthritis Ann. Rheum. Dis., 36: 549-556, 1977.
9. COLLINS, A.J.: Gold Treatment For Rheumatoid Arthritis. Reassurance on Proteinuria. Br. Med. J., 295: 739-740, 1987.
10. SAMUELS, B., LEE, J.C., ENGLEMAN, E.P., HOPPER, J.: Membranous Nephropathy in Patients with Rheumatoid Arthritis: Relationship to Gold Therapy. Medicine, 57: 319-327, 1977.
11. MUIRDEN, K.D.: The Use of Chloroquine and D-Pencillanine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Med. J. Aust., 144: 32-37, 1986.
12. BOERS, M., CROONEN, A.M., DIJKMANS, B.A., BREEDVELD, F.C., EULDERINK, F., CATS, A., WEENING, J.: Renal Findings in

- Rheumatoid Arthritis: Clinical Aspects of 132 Necropsies. *Ann. Rheum. Dis.*, 46: 658-663, 1987.
13. HELIN, H., KORPELA, M., MUSTONEN, J., PASTERNAK, A.: Mild Mesangial Glomerulopathy: A Frequent Finding in Rheumatoid Arthritis Patients with Hematuria or Proteinuria. *Nephron.*, 46: 224-230, 1986.
 14. PASTERNAK, A., WEGELIUS, O., MAKISARA, P.: Renal Biopsy in Rheumatoid Arthritis. *Acta. Med. Scand.*, 182 (5): 591-595, 1967.
 15. AKIKUSA, B., IRABU, N., KAMEI, K., TSUCHUDA, H., KONDO, Y.: Glomerulonephritis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Acta. Pathol. Jpn.*, 36 (2): 235-252, 1986.
 16. HORDON, L.D., SELLARS, L., MORLEY, A.R., WILKINSON, R., THOMPSON, GRIFFITHS, I.D.: Hematuria in Rheumatoid Arthritis: An Association with Mesangial Glomerulonephritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 43: 440-443, 1984.
 17. KUZNETSKY, K.A., SCHWARTZ, M.M., LOHMANN, L.A., LEWIS, E.J.: Necrotizing Glomerulonephritis in Rheumatoid Arthritis. *Clin. Nephrology*, 26 (5): 257-264, 1986.
 18. BRUN, C., OLSEN, T.S., RAASCHOU, F., SORENSEN, A.W.S.: Renal Biopsy in Rheumatoid Arthritis. *Nephron*, 2: 65, 1965.
 19. CARSON, A.D.: Rheumatoid Factor, in *Textbook of Rheumatology*. Ed: Kelley, W.N., Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge, C.B., Saunders Co., Philadelphia, 1985, p. 664-667.
 20. FUJI, T.: Study on Renal Lesion in Rheumatoid Arthritis. *Ryumachi*. 16: 345, 1976.
 21. SELLARS, L., SIAMOPOULAS, K., WILKINSON, R., LEAHAPAND, T., MORLEY, A.: Renal Biopsy Appearances in Rheumatoid Disease. *Clin. Nephrol.*, 20: 114-120, 1983.
 22. ARGE, B., DENNERBERG, T., ENESTROÖM, S., AKERSTRÖM, I.: Renal Glomerular Lesions in Rheumatoid Arthritis Not Related to Gold or Pencillamine Therapy. A Study of 19 Cases, *Kindeg Int.*, 37: 1379, 1990.
 23. FRIEDMAN, R.F., GALLO, G.R., BUXBAUM, J.N.: Renal Disease in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.*, 23: 781-783, 1980.
 24. HEANEY, D.J., KUPOR, GYÖRKEY, F., WEINMAN, E.J., SCHLOEDER, F.X.: Membranous Nephropathy Associated with Rheumatoid Arthritis. *South Med. J.*, 71: 467-468, 1978.
 25. HGUCHI, A., SUZUKI, Y., OKADA, T.: Membranous Glomerulonep-

- hritis in Rheumatoid Arthritis Unassociated With Gold or Penicillamine Treatment. Ann. Rheum. Dis., 46: 488-490, 1987.
26. DAVIS, J.A., COHES, A.H., WEISBART, R., PAULUS, H.E.: Glomerulonephritis in Rheumatoid Arthritis. Arthritis. Rheum., 22: 1018-1023, 1979.
 27. NANRA, R.S. and KINCAID-SMITH, P.: Renal Patillary Necrosis in Rheumatoid Arthritis. Med. J. Aust., 1: 194-197, 1975.
 28. BURRY, H.C.: Reduced Glomeruler Function in Rheumatoid Arthritis. Ann. Rheum. Di., 31: 65, 1972.

Uzm. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

U.Ü. Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

BURSA