

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA SERUM KOMPLEMAN ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mahmut Yavuz, Yusuf Karabulut, Mustafa Güllülü,
Kamil Dilek, Mustafa Yurtkuran

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalları, BURSA

GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1894 yılında Pfeiffer ve Bordet'in yaptığı deneyler ile tanımlanan kompleman sistemi, günümüzde pek çok hastalığın teşhis ve tedavisinin yönlendirilmesinde kullanılmaktadır. Kompleman eksikliği sıklıkla piyojenik enfeksiyonlara ve immunkompleks oluşumu ile seyreden hastalıklara eşlik etmektedir. Özellikle kalıtsal kompleman eksikliği olan ve glomerulonefritli hastalarda kompleman değerlerinin ölçümü, tanı ve tedaviye önemli katkılar sağlamaktadır. Bu nedenle testler ülkemiz ve batı ülkelerinin romatoloji bölümlerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak bu testlerin yaygın kullanımının beklenen ölçüde faydalı olmadığını düşündüren veriler de giderek artmaktadır. Biz de bu çalışmamızda UÜTF romatoloji polikliniğine son 8 aylık dönem içerisinde başvuran veya takip edilen hastalarda istenen kompleman testlerinin gerekçeleri, teşhis, takip ve tedaviye katkılarının olup olmadığını inceledik.

MATERYEL METOD

Ağustos 1998- Mart 1999 tarihleri arasında UÜTF Romatoloji polikliniğine başvuran ve serum kompleman testleri (C3-C4) çalışılan, 114*0 (%60) kadın, 77'si (%40) erkek toplam 191 hasta çalışmaya alındı. Hastalarımızın yaş ortalaması 54± 14,5 idi.

Tüm hastaların dosyaları incelenerek hastalardan kompleman istenmesinin amacı (teşhis, hastalık aktivasyonunun tayini, tedavinin yönlendirilmesi) tespit edildi. Tetkik aşamasındaki hastalarda kompleman testlerinin son tanıya katkısı, tanısı konulmuş hastalarda hastalık aktivasyonu ile kompleman düzeyleri arasında ilişki araştırıldı. Hastaların serum kompleman düzeyleri UÜTF mikrobiyoloji laboratuvarında nefalometrik yöntem kullanılarak tayin edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda yer alan tüm hastalarda serum kompleman testlerinin (C3-C4) ikisi birden istenmişti. Elde edilen verilerin değerlendirilmesi sonucunda; %34 hastada kompleman değerleri düşük, %56 hastada kompleman değerleri normal, %10 hastada kompleman değerleri yüksek olarak bulunmuştur. Hastalarımızın %74 ünde kompleman testleri tanı aracı olarak istenmiş buna karşılık % 26 hastada bilinen bir hastalığa katkı sağlama amacına yönelik olarak testler çalışılmıştır. Çalışılan kompleman 3 ve 4 testlerin sonuçları; 166 olguda birbirleriyle uyumlu (her iki test düşük, normal yada yüksek) bulunmuş, 25 hastada ise uyumsuzluk tespit edilmiştir. Uyumsuzluk tespit edilen olgular çalışma dışı tutulmuş ve diğer 166 olgunun kompleman ölçümlerinin hastalıklara göre dağılımı **Tablo'1** de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 191 hastanın kompleman testlerinin hasta sayıları ile olan ilişkileri **Tablo'2** de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Amerikan Romatoloji Kolejinin serum kompleman testlerinin tanıya yönelik bir test olarak kullanımını önermemesine karşılık, romatoloji klinikleri tarafından kompleman testleri yaygın olarak kullanılmaktadır. (1) Özellikle Kompleman düşüklüğü romatolojik hastalıkların indirek göstergesi gibi algılandığından; artralji, cilt döküntüleri, ateş, sedimentasyon yüksekliği gibi bulgular taşıyan pek çok hastada tanı aracı olarak kompleman ölçümleri yapılmaktadır. Kompleman testlerinin tanı aracı olarak kullanılma oranı bizim çalışmamızda %74 olarak bulunurken Bush ve arkadaşları ABD de bu oranı %68 olarak bulmuştur.(2)

Tablo 1: Hastalıklara göre kompleman testlerinin dağılımı

Hastalıklar	N	K.Düşük	K.Normal	K.Yüksek
SLE	45	36 (%80)	8(%17.7)	1 (%2.2)
R.Artrit	23	7 (%30.4)	13 (%56.5)	3(13)
Still Hastalığı	2	-	1 (%50)	1 (%50)
Lokositaksik.V	11	1 (%9)	10(%91)	-
W.Granulomatoz	4	-	4 (%100)	-
M.Polianjitis	2	1 (%50)	1 (%50)	-
SSS.Vaskülit	2	-	2(%100)	-
Antifosfolipit.S	3	1 (%33.3)	2 (%66)	-
A.Spondilit	5	-	3 (%60)	2 (%40)
Poliyomiyozi	6	1 (%16.6)	4 (%66.6)	1 (%16.6)
M.Kon.Doku	9	7 (%77.7)	2 (%22.2)	-
Skleroderma	13	-	13 (%100)	-
JRA	2	-	-	2(%100)
Reyno Fenomeni	11	1 (%9)	8 (%72.7)	2(18.1)
Diğer	28	3(%10.7)	22 (%78.5)	3 (%10.7)

Tablo 2: Korapleman ölçümlerinin hasta sayılarına göre dağılımı

	N	K Düşük	K. Normal	K. Yüksek
C3	191	65 (% 34)	103(%53.7)	23 (%12)
C4	191	64 (%33.5)	106 (%55.4)	21 (%10)
C3-C4	166	58 (%34)	93 (%56)	15(%10)

Hipokomplementemi; kalıtsal immunkompleks oluşumuyla seyreden durumlar, karaciğer hastalıkları, beslenme bozuklukları ve kan örneklerin alınması veya çalışılması sırasında oluşabilecek hatalara bağlı olarak oluşabilir. Non-bakteriyel inflamatuvar tablolarda, serum kompleman düzeyleri akut faz cevabına sekonder olarak yükselir. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonlarda kompleman değerlerinde artış izlenebilmektedir (2,3) Bütün bu sayılan faktörlerin kompleman testlerinden elde edilecek faydaları sınırlandırmaktadır. O nedenle hekim, bu testlerin sonuçlarından elde edeceği kazancı testi istemeden önce hesaplamalıdır.

Tüm hastalarımızın % 16.8'sini oluşturan (28 hasta) ve klinik-laboratuvar izlem sırasında herhangi bir spesifik tanı almayan ve non spesifik kas iskelet sistemi yakınmaları olarak değerlendirilen grubun %78.5 (22 hasta) oranında kompleman testleri normal bulunmuş, %

10.7 oranındaki kompleman testleri yüksek bulunmuştur. Aynı hasta grubunda % 10.7 oranında (3 hasta) kompleman testleri düşük bulunmuş ancak bu hastalarda herhangi bir romatizmal hastalık tanısı konulamamıştır. Bush ve arkadaşlarının (2) çalışmasında da benzer şekilde hipokomplementemi olan hastaların bir kısmında romatolojik hastalık tanısı konulamamıştır. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi non spesifik yakınmaları olan hasta gruplarında kompleman testlerinin tanı ve tedaviye katkısı sağlamadığı gösterilmiştir.

Romatoloji literatüründe pek çok hastalıkta kompleman zincirinin incelendiği görülebilir (1-4). Romatoid artrit (RA), Ankilozan Spondilit, Skleroderma, Dermatomyozit, Reiter sendromu, Nekrotizan vaskülitli hasta gruplarında kompleman değerlerinin literatürde normal veya yüksek bulunduğu

bildirilmiştir (2,3,5). İnflamatuvar olayların temel rol oynadığı yukarıdaki hastalıkların pek çoğunda akut faz yanıtı olarak kompleman değerlerinin artmasının kompleman düşüklüğünü maskeleydiği düşünülmektedir (2,3,5). Buna karşılık özellikle Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Mix Konnektif Doku, Kriyoglobulinemi ve Romatoid Artritinde seyrende görülen vaskülitli hasta gruplarında kompleman değerlerinde düşüklük tespit edilmiş ve bu testin hastalıkların tanı ve aktivasyonunu değerlendirilmesine yardımcı olabileceği düşünülmüştür (2-4,5). Klasik seyirli RA olgularında kompleman ölçümlerinin teşhis ve takibe katkıları sınırlı bulunmuştur (2,3). Çalışmamızda, RA tanısı almış olan olgularımızın %30'unda kompleman değerleri düşük bulunmuştur. Bu oran literatür bilgileri ile uyumludur. Ersöz ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada RA'lı hastalarda hipokomplementemi oranı %31 olarak bulunmuştur (6).

Romatolojik açıdan bakıldığında kompleman testlerinin çalışılması patogenezinde immün-komplekslerin rol aldığı özellikle SLE gibi konnektif doku hastalıklarında tanı ve hastalık aktivasyonunun teşhisinde yardımcı kriter olarak değerlendirilebilir. Hiç kuşkusuz komplemanın tanısız katkı sağladığı en önemli hastalık SLE dir. SLE'un aktif dönemlerinde serum kompleman düzeyinin belirgin olarak azalması, hastalığın oto immün esasını ve serumda immün komplekslerin varlığını yansıtmaktadır. SLE için sadece C3 testinin duyarlılığı % 33, özgüllüğü % 98 düzeyindedir (2,5,7). Literatürdeki bazı çalışmalarda SLE'nin klinik atağı sırasında kompleman düşüş oranı % 30-60 olarak bulunmuştur (6). Bizim çalışmamızda % 80 oranında kompleman düzeyi düşük olarak bulunmuş ve kompleman düşüklüğü ile hastalık aktivasyonu ve renal tutulum arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca SLE'li hasta grubunda kompleman ölçümleri hastalık takibine ve tedaviye katkıda bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz oran literatürdeki bulgularla karşılaştırıldığında daha yüksek olarak izlenmektedir. Bu farklılığın sebebi SLE'lu hasta grubumuzun küçük olması, SLE'li olgularımızın önemli bir kısmında (%74) belirgin renal tutulumun bulunması, aktif hastalık döneminde bulunan hastalarımızdan hastalığın aktivasyonunun tayini amacıyla kompleman testlerinin çalışılması olabilir. Kompleman ölçümleri genel olarak SLE dışındaki diğer romatolojik hastalıklarda tanıya beklenen ölçüde katkı sağlamamaktadır (1,2). Çalışmamızda RA, Juvenil romatoid Artrit (JRA), Primer Santral Sinir Sistemi vaskülit, Stili Hastalığı, Primer Reyno Fenomeni, Skleroderma, Antifosfolipit Sendromu, Polymiyozit, Ankilozan Spondilit tanısı almış olan hastalarda kompleman testleri tanıya katkı sağlamamıştır.

Antifosfolipit Sendromu olan bir hastada kompleman değeri düşük bulunmuş ve bu hastaya daha sonraki izlemlerinde SLE tanısı konulmuştur. Kompleman testlerinin klinik bulguların değerlendirilmesi teşhis ve tedaviye anlamlı katkı sağladığı hastalıklar grubu çalışmamızda SLE, Mix Konnektif Doku grubudur.

Literatürde Poliarteritis Nodosa (PAN), Mikroskopik Pol ianj itiş (MPA), Wegener Granulomatozu (WG), Lokositaksik Vaskülit, Henoch Schonlein Purpurası gibi hastalıklarda kompleman ölçümünün tanıya katkısı olmadığı bildirilmiştir (3-5). Polikliniğimizde de cilt döküntülerinin ön planda olduğu ve histopatolojik olarak lokositaksik vaskülit tanısı alan grubumuzda %85.7 oranında kompleman normal sınırlarda bulunmuş, kompleman testleri düşük bulunan iki (%14.2) hastada sistemik vaskülit bulgusu tespit edilmemiştir. Kompleman testleri bu hastalık grubunda da teşhis ve tedaviye katkı sağlamamıştır. WG ve MPA'li toplam 6 hastadan sadece bir hastamızda kompleman düşük bulunmuştur. Bu hastamızda ağır enfeksiyon bulgularının bulunması kompleman testinin sepsise sekonder olarak düşük olabileceğini düşündürmektedir.

Otoimmün kökenli pek çok hastalıkta immünkompleks oluşumuna bağlı olarak kompleman düzeylerinde düşüş bulunacağı ve bu bulgunun tanı ve aktivasyon tespiti için yardımcı olabileceği düşünülebilir. Günümüzde hastalıkların patogenezi hakkında daha fazla bilgi edinilmesi ile hastalıklara özel daha duyarlı testler kullanılmasının daha faydalı olacağı kabul edilmektedir. Donald ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ABD de çalışan romatologlara romatolojik hastalıkların aktivasyonunun tayini için kullandıkları testler sorulmuştur (8). Bu çalışmada 575 romatoloğun cevapları değerlendirildiğinde sadece SLE li hastaların aktivitelerinin tayininde n-DNA ile C3 testinin kullanıldığı görülmüştür. Diğer romatolojik hastalıkların değerlendirilmesinde daha spesifik olduğu bilinen testler (ANCA ilişkili vaskülit için ANCA ve RA için CRP ve ESR) kullanılmıştır, bu çalışmada da vurgulandığı gibi sistemik vaskülitli hastaların pek çoğunda kompleman düzeyleri tanı, takip ve tedavide kriter olarak kullanılmaktadır.

SONUÇ

Kompleman seviyesi ölçümleri pek çok serolojik ve immünolojik hastalıkların tanısında ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bu testlerin doğru seçilmesi durumunda test sonucu hekime doğru karar verme konusunda önemli katkı sağlayabilir. Hangi testin hangi hastalık için, ne oranda pozitif ve negatif

prediktif değer taşıdığı bilinmelidir. Örneęin SLE için ANA testinin pozitif prediktif değeri %11 iken aynı testin negatif prediktif değeri %95 olarak bulunmuştur. Testlerin doğru kullanılmaması durumunda ise hem tanı kargaşası hem de önemli ekonomik kayıplar ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda da görüldüğü gibi kompleman testleri romatolojik hastalık şüphesinde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak literatür incelendiğinde kullanımı haklı gösterecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kompleman testinin yerinde kullanımının klinik açıdan önemli bir kayba yol açmaksızın maliyet yönünden önemli bir tasarruf sağlayabilir düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Barland P, Lipstein E: Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. Am J Med 1996; 100:16-23
2. Bush TM, Shlotzhauer TL, Grove W: Serum complements. Inappropriate use in patients with suspected rheumatic disease. Arch Intern Med 1993; 153 (20):2363-6
3. Williams LM; Burk AW, Steel RW. Complement: function and clinical relevance. Ann Allergy. 1988; 60:293-300
4. Modern KG: Use and interpretation of rheumatologic tests: A guide for clinicians. Mayo Clin Proc 1996;71:391-96
5. Hebert LA, Cosio FG, Neff JC. Diagnostic of hypocomplementemia . Kidney Int. 1991;39:811-21
6. Ersöz D, Ustaçelebi ř, Gülmezoęlu E. Sistemik Lupus Eritematozus ve Romatoid Artrit'li Hastalarda Antinükleer Antikor ve Kompleman düzeyleri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi. 1986;C4 (1-2):86-90
7. Slater CA, Davis RB, Shmerling RH :Antinuclear Antibody Testing: A study of clinical utility. Arch Intern. Med. 1996;156:1421-25
8. Donald F, Ward NM. Evaluative laboratory testing of united states rheumatologists. Arthritis Rheum. 1998; 41(4) :725-9