

Kurşun Nefropatisi: Vaka Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi**Lead Nephropathy: A Case Report and Review of The Literature**Şimal Köksal Cevher¹, Ezgi Coşkun Yenigün¹, Perihan Perkin², Fatih Dede¹¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye²Ankara Yenimahalle Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye**Özet**

Böbrek, çeşitli sekresyon, reabsorpsiyon metabolik ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesinde ve kontrolünde önemli bir rol oynayan, yapısal ve işlevsel olarak kompleks bir organdır. Yüksek düzeyde kurşun maruziyeti kronik böbrek hastalığının bir nedeni olarak gösterilir. Mesleki nedenlerle kronik kurşun maruziyeti veya içine kurşun karıştırılmış yasadışı alkol tüketimi, kronik böbrek hastalığı ile sonuçlanan glomerüler ve tübulointerstisyel değişiklikler, hipertansiyon, hiperürisemi ve gut ile karakterize böbrek fonksiyon bozukluğu ile yüksek oranda ilişkilidir. Biz burada 6,5 yıldır pil fabrikasında çalışan, hipertansiyonu ve ürik asit yüksekliği olan, kreatinin yüksekliği ile başvuran ve renal biyopsisinde yuvarlak tübül epitel nükleusların bazılarında intranükleer elektron dense depositler bulunan, etiyolojik açıdan başka bir neden tespit edilememiş bir hastayı tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Fanconi sendromu, Kronik böbrek hastalığı, Kurşun zehirlenmesi

Abstract

The kidney is a structurally and functionally complex organ that plays an important role in control and regulation of homeostasis with various secretion, reabsorption, metabolic and endocrine functions. High levels of lead exposure is indicated as a cause of chronic kidney disease. Chronic occupational exposure to lead, or consumption of illicit alcohol adulterated with lead, has also been linked to a high incidence of renal dysfunction, which is characterized by glomerular and tubulointerstitial changes resulting in chronic kidney disease, hypertension, hyperuricemia and gout. Here, we aimed to report a patient who has hypertension and high uric acid level and was 6.5 years working for the battery factory with high creatinin levels, and result of renal biopsy intranuclear electron dense deposits were found in some of the round tubular epithelial nuclei.

Keywords: Fanconi syndrome, Chronic kidney disease, Lead poisoning

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), giderek artan insidansı, tedavi maliyeti ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olması nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemidir. Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon (HT), KBH için en önemli risk faktörleridir. KBH etiyolojisinde daha seyrek görülse de kurşun, civa, kadmiyum gibi ağır metallere maruziyetin de nefrotoksisiteye yol açarak KBH'a neden olduğu bilinmektedir. Kurşun, endüstriyel alanda en kullanışlı elementlerden biri olmakla birlikte insan vücudu için tamamen toksik bir metaldir (1). Ev boyaları, benzin, su dağıtım sistemleri, yiyecek ve meşrubat kutuları gibi pek çok alanda yaygın kullanılmaktadır (2). İnsanlarda böbrek hastalığı ve kurşun zehirlenmesi arasındaki ilişki yüzyılı aşkın bir süredir bilinmektedir (3, 4). Yüksek serum kurşun (>60 µg/dl) konsantrasyonuna

sahip akut kurşun zehirlenmesi olan vakalarda böbrekte proksimal tübüler hasar karakteristiktir ve aminoasitüri, glukozüri ve fosfatüri ile seyredir. Kronik mesleki kurşun maruziyetinde ya da kurşun içeren kaçak alkol kullanımında kognitif ve davranışsal bozukluklar, anemi, KBH, HT ve gut birlikteliği görülebilir (5).

OLGU SUNUMU

Kolik tarzda karın ağrısı ve mide bulantısı şikayetleri olan 6,5 yıllık pil fabrikası işçisi olan 41 yaşındaki erkek hasta, kreatinin yüksekliği nedeniyle meslek hastalıkları hastanesinden polikliniğimize sevk edildi. Özgeçmişinde 1 yıl önce HT tanısı alan hastanın 5 mg Silazapril ile tansiyon değerlerinin regüle seyrettiği öğrenildi. Pozitif aile öyküsü olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde; hemogloblin: 13,9 (14-

17,5) gr/dL, MCV: 89,3 (80-96) fL, WBC: 7,8 (4,4-11) $10^3/\mu\text{L}$, trombosit: 363 (150-450) $10^3/\mu\text{L}$, serum kreatinin: 1,45 (0,5-0,9) mg/dL, üre: 40 (16-38) mg/dL, GFR: 58 ml/dk, ürik asit: 12,5 (3,5-7,2) mg/dL olarak saptandı. Serum elektrolit düzeyleri, serum albümini, serum fosfor düzeyi, kan gazı, tam idrar tahlili ve idrar mikroskopisi normaldi. Spot idrarda protein/kreatinin oranı: 0,06 (<0,15) idi. Göz dibi incelemesinde hipertansif retinopati izlenmedi. Ekokardiografide patolojik bir bulguya rastlanmadı. Etiyolojiye yönelik istenen ANA, anti-ds-DNA, p-ANCA ve c-ANCA negatif, serum kompleman düzeyleri normaldi. C-reactive protein: 3,19 (0-5) mg/L olarak saptandı. Hepatit markerları negatif, serum protein elektroforezi normaldi. Yapılan renal ultrasonografide bilateral böbrek boyutları normal olup konturlarda lobulasyon ve parankim ekojenitesinde grade 2 artış olan hastaya tanısız amaçlı renal biyopsi yapıldı. Patoloji değerlendirmesinde ışık mikroskopik incelemede, glomerüllerin %15'inde global skleroz izlenirken tübüler atrofi interstisyel fibrozis oranı %25 olan hastanın immunofloresan incelemesinde özellik yoktu. Uzun süreli kurşun maruziyeti olan hastada kurşun intoksikasyonundan şüphelenildi; ancak hastanemiz laboratuvarında çalışmadığı için serum kurşun düzeyi tespit edilemedi. Bu nedenle biyopsi materyaline elektron mikroskopik inceleme yapıldı ve tübül epitel hücrelerinin bazılarında kurşun maruziyetini destekleyen intranükleer elektron dens depozitler izlendi. Kurşun nefropatisinden şüphelenilmesi nedeni ile ayrıntılı cilt ve gingiva muayenesi yapıldığında hiperpigmentasyona ve gingivalarda çizgilenmeye rastlanmadı. Kurşunun sebep olduğu proksimal tübül hasarına yönelik 24 saatlik idrarda aminoasit, glukoz, fosfor düzeyleri istendi. Ancak patolojik bir bulguya rastlanmadı. Kan kurşun düzeyi görülemeyen ve kronik maruziyet olması nedeni ile şelasyon tedavisi planlanmayan hasta, etiyojide başka bir neden bulunamadığı için kurşun

nefropatisine sekonder KBH ve HT tanısı ile takip edildi (Hasta onamı: Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır).

TARTIŞMA

Kurşun, civa ve kadmiyum gibi çevresel ağır metallere, uzun süreli ve yüksek maruziyetin nefrotoksik olduğu ve KBH'ya neden olabileceği kanıtlanmıştır. Düşük seviyelerde kronik maruziyet ise özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygındır ve bu durum bu ağır metallerin yavaş yavaş vücutta birikmesine neden olur. Toksik metallerle yapılan çeşitli in vivo ve in vitro nefrotoksite modellerinde oksidatif stres, apoptoz ve nekroz, nefrotoksisitenin yaygın mekanizmaları olarak görünür.

Uzun süreli mesleki veya çevresel kurşun maruziyetinde böbrek kritik bir organdır. Kurşun maruziyeti çeşitli iş kollarında mesleki olabildiği gibi çevresel kaynaklı da olabilir. Maden ocaklarında, yüksek ısı altında yapılan lehimcilik ve metallerin üzerine yapılan püskürtme kurşun kaplama işlerinde, pil, akümülatör, boya, seramik sanayiinde kurşun maruziyeti yüksek oranda olup; ülkemizde en çok vaka, akümülatör sanayiinde ortaya çıkmaktadır. Çevresel maruziyet ise; gıda işleme süreçlerinde oluşan kontaminasyon, benzin kullanımı, eski maden veya garajlara yakın alanlardaki hava, toprak ve suyun kontaminasyonundan oluşur (6). Kurşunun pek çok sanayi kaynağı ortadan kaldırılmış olmasına rağmen aşırı çevresel kurşun maruziyeti bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Elementer kurşun ve inorganik kurşun bileşikleri sindirim veya inhalasyon yolu ile absorbe edilmekle birlikte, tetraetil kurşun gibi organik kurşun bileşikleri ise cilt teması ile toksik etki yaratabilir.

Yıllar geçtikçe düşük düzeyde kurşun maruziyetinin sonuçları giderek daha belirgin hale gelmiştir. 10-15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ arasındaki serum kurşun düzeyleri özellikle çocuklarda kognitif ve davranışsal bozukluğa, yüksek kan basıncı ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi zararlı etkilere yol açabilir (2).

Kurşun maruziyetinin insanlarda akut ve kronik olmak üzere iki tip nefropati yaptığı gözlenmiştir. Yüksek konsantrasyonda akut kurşun

zehirlenmesi proksimal tübüllerde yapısal hasara neden olup proksimal renal tübüler asidoza (Fanconi sendromu) neden olarak glukozüri, aminoasitüri ve fosfatüri ile seyrederek. Bizim vakamızda olduğu gibi kronik maruziyette Fanconi sendromu daha nadir görülmektedir. Fonksiyonel değişiklikler, kurşunun mitokondriyal solunumu ve fosforilasyonu bozması ile meydana gelir (7). Kurşunun böbrekte yaptığı histolojik değişiklikler ise mitokondriyal şişme ve proksimal tübüler hücrelerde kurşun-protein komplekslerinin oluşturduğu intranükleer eozinofilik inklüzyonları içerir (8). Bizim biyopsi materyalimiz de elektron mikroskopi ile incelendiğinde tübül epitel hücrelerinin bazılarında kurşun maruziyetini destekleyen intranükleer elektron dens depozitler saptanmış olup tanıyı desteklemiştir. Kronik kurşun nefropatisi, aşırı maruziyet sonucu aylar veya yıllar içinde gelişen irreversible böbrek hastalığıdır (9). Kronik mesleki kurşun maruziyeti, KBH, HT ve hiperürisemi ile sonuçlanan glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel değişiklikler ile karakterize renal disfonksiyon insidansında artışa neden olur. Yetişkinlerde kronik kurşun maruziyeti sonucu görülen kurşun nefropatisi, erken evrede tanısı zor olan progresif tubulointerstisyel nefrit olarak ortaya çıkar. Serum kurşun düzeyi >60 µg/dL olan, uzun süredir kurşuna maruz kalan işçilerde kurşunun başlıca renal etkisi, proteinürinin eşlik etmediği glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalma olarak bildirilmiştir (10). Vakamızda serum kurşun düzeyi ölçülememiş olmakla birlikte, patolojik bulgular eşliğinde tanı konulmuştur. Ayrıca proteinürinin olmaması, ürik asit yüksekliği ve HT varlığı da tanıyı desteklemiştir.

Çoğu çalışmada kronik mesleki kurşun maruziyeti ve renal fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki belgelenmiştir (11, 12). Ayrıca, kurşun maruziyetinin süresi arttıkça renal hastalığa bağlı mortalite riskinde artış görülmüştür (13). Wedeen ve ark, 3-6 yıl süren, mesleki olarak kurşuna maruz kalan 8 hastada yaptıkları çalışmada, 4 hastada renal fonksiyon bozukluğu tespit etmiştir (14). Yazarlar, bizim vakamızda olduğu gibi, fosfat, glukoz ya da sodyumun tübüler geri emiliminde hiçbir değişiklik olmadığını, ancak GFR'si azalmış aynı

hastaların böbrek biyopsilerinde proksimal tübüler anormallik olduğunu tespit etmişlerdir.

SONUÇ

Kurşun nefropatisi, KBH'nın gözden kaçırılmaması gereken etiyolojik nedenlerinden biridir; bu nedenle anamnezde mesleki ve çevresel kurşun maruziyeti dikkatle araştırılmalıdır. Kurşun maruziyeti öyküsü olanlarda standart patolojik inceleme pozitif bulgular tanımlamasa bile elektron mikroskopik değerlendirme sonuçlarının tanıya yardımcı olacağı da akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bernard BP, Becker CE. Environmental lead exposure and the kidney. Clin Toxicol 1988;26 (1-2) :1-34.
2. Goyer RA. Lead toxicity: current concerns. Environ Health Perspect 1993 Apr;100:177-87.
3. Batuman V. Lead nephropathy, gout, and hypertension. Am J Med Sci 1993;305 (4) :241-7.
4. Ritz E, Wiecek A, Stoeppeler M. Lead nephropathy. Contrib Nephrol 1987;55:185-91.
5. Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B. Adult inorganic lead intoxication; presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature. Medicine 1983;62 (4) :221-47.
6. Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. Adv Chronic Kidney Dis 2010;17 (3) :254-64.
7. Goyer RA. Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. Toxicol Lett 1989;46 (1-3) :153-62.
8. Cramer K, Goyer RA, Jagenburg R, Wilson MH. Renal ultrastructure, renal function, and parameters of lead toxicity in workers with different periods of lead exposure. Br J Ind Med 1974;31 (2) :113-27.
9. Odigie IP, Ladipo CO, Ettarh RR, Izegbu MC. Effect of chronic exposure to low levels of lead on renal function and renal ultrastructure in SD rats. Niger J Physiol Sci 2004;19 (1) :27-32.
10. Hommond PB, Lerner SJ, Gartside PS. The relationships of biological indices lead exposure to the health status of worker in a secondary lead smelter. J Occup Med 1980;22 (7) :475-84.
11. Pollock CA, Ibels LS. Lead nephropathy- preventable cause of renal failure. Int J Artif Organs 1988;11 (2) :75-8.
12. Pollock CA, Ibels LS. Lead intoxication in industry. Med J Aust 1986;145 (11-12) :635-9.
13. Davies JM. Long-term mortality study of chromate pigment workers who suffered lead poisoning. Br J Ind Med 1984;41 (2) :170-8.
14. Wedeen RP, Maesaka JK, Weiner B, Lipat GA, Lyons MM, Vitale LF et al. Occupational lead nephropathy. Am J Med 1975;59 (5) :630-41.