



**T.C.**

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**RENAL BİYOPSİ İLE AMİLOİDOZ TANISI KONULAN HASTALARIN  
PRİMER VE SEKONDER AMİLOİDOZ ORANLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Aylin AVCI KORKMAZ**

**İZMİR-2019**





**T.C.**

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**RENAL BİYOPSİ İLE AMİLOİDOZ TANISI KONULAN HASTALARIN  
PRİMER VE SEKONDER AMİLOİDOZ ORANLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DANIŞMAN:**

**Dr.Öğr.Üyesi Zeki SOYPAÇACI**

**DANIŞMAN YARDIMCISI:**

**Uzm.Dr. Uğur Bayram KORKMAZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Aylin AVCI KORKMAZ**

**İZMİR-2019**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları **Anabilim Dalı** Uzmanlık **Programı** Çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından Uzmanlık **Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi :20 / 06 / 2019

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Zeki SOYPAÇACI (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi)

Üye Prof. Dr. Servet AKAR(İzmir Katip Çelebi Üniversitesi)

Üye : Doç.Dr. Mümtaz YILMAZ(Ege Üniversitesi)

ONAY : Bu uzmanlık tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Barış Önder PAMUK

Tıp Fakültesi Dekanı

## **YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI**

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini İzmir Katip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

**o Tezimin/Raporumun tamamını dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekte teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

**o Tezimin/Raporumun ..... tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını istemiyorum (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç)**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.)

**o Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

**o Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

**20/06/2019**

**İmza Ad-Soyad**

## **ETİK BEYAN**

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Tez Danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Zeki Soypaacı danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Katip elebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

**20/06/2019**

**İmza Ad-Soyad**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başlangıcından bitişine kadar hiçbir desteği esirgemeyen ve her zaman yanımda olan tez danışmanım, çok sevdiğim, bana asistanlık eğitimimde nefrolojiyi sevdiren değerli hocam Dr. Zeki Soypaçacı'ya,

Asistanlık eğitim sürecimde çok büyük emeği olan, samimiyeti ve anlayışlı kişiliği ile örnek aldığım Dr. Mehmet Sonbahar'a,

Asistanlık eğitimim süresince bana hekimliği tekrar sevdiren, ilkelerini, hekimliğini ve çalışkanlığını benimsediğim, her konuda yol gösterici olan Prof.Dr.Servet Akar'a,

İç hastalıkları kliniğinde asistanlık eğitimim süresince çalıştığım bana mesleğimi sevdiren, bana katkıları olan, bilgilerini aktaran tüm değerli hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize,

Okul öncesi eğitimimden başlayarak tüm eğitim öğretim hayatımda yanımda olan, tüm kararlarımda beni destekleyen, her duygu değişimimi paylaşabilen, her zaman destek olan annem Perihan Avcı, babam Süleyman Avcı ve ablam Deniz Avcı Kasımoğlu'na,

Tıp fakültesinin bana mesleğimin yanında kazandırdığı en önemli kişi olan, bugüne kadar her nefesimde, her anımda yanımda olan, en büyük destekçim, hayat arkadaşım Dr. Uğur Bayram Korkmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aylin Avcı Korkmaz  
Haziran 2019  
İzmir

# RENAL BİYOPSİ İLE AMİLOİDOZ TANISI KONULAN HASTALARIN PRİMER VE SEKONDER AMİLOİDOZ ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

## ÖZET

**Amaç:** Merkezimizde renal biyopsi ile amiloidoz tanısı almış hastalarda, AA/AL amiloidoz oranlarının, yıllara göre değişiminin saptanması amaçlandı.

**Yöntem:** İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji kliniğinde, 2004-2018 yılları arasında yapılmış renal biyopsi ile amiloidoz tanısı almış toplam 80 hastanın, klinik, histopatolojik ve epidemiyolojik özellikleri incelendi. İstatistik analizler SPSS Statistics 23 programı kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** 2013 yılı öncesi 37 AA amiloidoz, 4 AL amiloidoz tanılı hasta, 2013 yılı sonrası 29 AA amiloidoz, 10 AL amiloidoz tanılı hasta belirlendi. AA amiloidozda ortalama tanı yaşı 48.2, AL amiloidozda ortalama tanı yaşı 61.8 saptandı. AA amiloidozda mortalite %33, AL amiloidozda mortalite %78 olarak saptandı.

**Sonuç:** Merkezimizde, son 5 yıl içinde AL amiloidoz sıklığında AA amiloidoza göre sayısal olarak artış olduğu görüldü. Hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle bu sonuç sayısal anlamlı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. AL amiloidoz tanılı hastalarda, AA amiloidoz tanılı hastalara göre tanı yaşının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha ileri olduğu saptandı. AL amiloidozda mortalite, AA amiloidoza göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Bu konuda daha yüksek hasta sayılarıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Primer amiloidoz, Sekonder amiloidoz, İnflamasyon, Renal biyopsi



## **COMPARISON OF PRIMARY AND SECONDARY AMILOIDOSIS RATES OF PATIENTS DIAGNOSED WITH RENAL BIOPSY AMILOIDOSIS**

### **ABSTRACT**

**Purpose:** In this study, we aimed to evaluate changes of AA/AL amyloidosis rates over years in patients with diagnosed renal amyloidosis by kidney biopsy in our hospital.

**Method:** Clinical, histopathological and epidemiological characteristics of 80 patients diagnosed with renal biopsy amyloidosis at Izmir Katip Celebi University Atatürk Education and Research Hospital Nephrology clinical between 2004-2018 were examined. Statistical analysis was performed with SPSS 23 software package.

**Results:** Before 2013, 37 AA and 4 AL amyloidosis patients and after 2013, 29 AA and 10 AL amyloidosis patients were identified. Mean age of AA and AL amyloidosis at diagnosis was 48.2 and 61.8, respectively. Mortality rates for patients diagnosed with AA amyloidosis were 33% and those diagnosed with AL amyloidosis were 78%.

**Discussion:** In our hospital, the increase in number of patients with AL amyloidosis were higher than AA amyloidosis in the last 5 years. Even though, these results had numerical significance, they were statistically insignificant due to the lack of sample size. The mean age at diagnosis were statistically significantly higher of the patients with AL amyloidosis compared to the patients with AA amyloidosis. Patients who were diagnosed as AL amyloidosis significantly higher mortality rate than those with AA amyloidosis. Larger sample size is needed for further studies.

**Key Words:** primary amyloidosis, secondary amyloidosis, inflammation, renal biopsy

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI .....	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI .....	ii
ETİK BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Amiloidoz Patogenezi .....	3
2.1.1 Protein Yanlış Katlanması ve Agregasyonu .....	3
2.1.2 Hüresel Kalite Kontrol Mekanizmaları .....	4
2.1.3 Fibril Oluşumu ve Doku Hedeflemedeki Rolü .....	5
2.2 Amiloidoz Tipleri .....	6
2.2.1 Lokalize Amiloidoz .....	6
2.2.2 Sekonder Amiloidoz .....	7
2.2.2.1 Sekonder Amiloidozda Tedavi .....	11
2.2.2.2 Sekonder Amiloidozda Prognoz .....	13
2.2.3 Primer Amiloidoz .....	14
2.2.3.1 Primer Amiloidozda Tanı .....	15
2.2.3.2 Primer Amiloidozda Prognoz .....	18
2.2.3.3 Primer Amiloidozun Yönetimi .....	20
2.2.3.4 Primer Amiloidozda Tedavi .....	21
2.3 Renal Amiloidoz.....	29
2.3.1 Renal Patoloji.....	29
2.3.2 Renal Amiloidozun Klinik Belirtileri.....	31
2.3.3 Renal Amiloidoz Tedavisi.....	32
2.4 Tezin Amacı.....	34

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	35
3.1. Materyal Metod .....	35
3.2. İstatistiksel Analiz .....	35
4. BULGULAR .....	36
5. TARTIŞMA .....	39
KAYNAKLAR .....	43



## **KISALTMALAR**

- AA: Sekonder Amiloidoz  
ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim  
AL: Primer Amiloidoz  
ALP: Alkelen Fosfataz  
ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri  
BNP: Brain Natriüretik Peptid  
CAPS: Kriyoprin İlişkili Periyodik Sendrom  
CRP: C Reaktif Protein  
FLC: Serbest Hafif Zincir  
FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi  
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı  
HIV: İnsan Immünyetmezlik Virüsü  
IFE: İmmünfiksasyon Elektroforezi  
IL: İnterlökin  
MGUS: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati  
MKD: Mevalonat Kinaz Eksikliği  
NYHA: New York Kalp Cemiyeti  
OKHT: Otolog Kök Hücre Transplantasyonu  
SAA: Serum Amiloid A  
SAP: Serum Amioid P  
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği  
SPEP: Serum Protein Elektroforezi  
TNF: Tümör Nekroz Faktör  
TRAPS: TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom  
UPEP: İdrar Protein Elektroforezi

## TABLULAR

Tablo-1: AA amiloidoza neden olduğu bildirilen durumlar.....	10
Tablo-2: AL amiloidozunda organ tutulumunun değerlendirilmesi .....	15
Tablo-3: AL amiloidozda prognostik faktörler .....	19
Tablo-4: AL amiloidoz için Kardiyak biomarker evreleme sistemi .....	19
Tablo-5: Hematolojik ve Organ yanıt kriterleri .....	21
Tablo-6: AL Amiloidozda major konvansiyonel doz melfalan çalışmaları .....	22
Tablo-7: AL Amiloidozda major Bortozemib çalışmaları .....	23
Tablo-8: AL Amiloidozda major Talidomid çalışmaları .....	24
Tablo-9: AL Amiloidozda major Lenalidomid çalışmaları .....	25
Tablo-10: Otolog kök hücre nakli için yaygın olarak kullanılan uygunluk kriterleri .....	26
Tablo-11 : Sistemik amiloidozda böbrek tutulumu .....	30
Tablo-12: Hastaların demografik özellikleri .....	37
Tablo-13: AA/AL Amiloidoza göre demografik veriler .....	38

## 1-GİRİŞ

Amiloidoz, normal olarak çözünebilir protein fragmanlarının, organ ve dokuların fonksiyonunu bozacak bir şekilde, çözülmeyen fibriller olarak hücre dışında bir bütün veya protein katlanması halinde biriktiği, edinsel veya kalıtsal bir hastalık grubudur(1). Temel olarak morfolojik bir tanım olan amiloidozis, ilk olarak 19.yüzyıl ortalarında Virchow tarafından, otopsi sırasında karaciğerde tespit edilen anormal ekstrasellüler materyalin nişasta ya da selüloz manasında kullanması ile tanımlanmıştır (2).Sistemik ve lokalize formları vardır. Sistemik formu; Primer amiloidoz (AL), sekonder amiloidoz (AA) ve herediter amiloidoz olarak üç farklı grupta sınıflandırılabilir.

Günümüzde amiloidoz en sık AA ve AL şeklinde olmakla birlikte, serebral, nörodejeneratif, transthyretin, diyaliz, diyabet, Alzheimer ve Creutzfeldt-Jakob hastalığı başta olmak üzere 36 değişik amiloid proteini izole edilmiştir (3). Amiloid hafif zincir (AL) amiloidoz monoklonal immünglobülin parçacıklarının birikmesiyle oluşur. Amiloid A (AA) amiloidoz; romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi veya diğer periyodik ateş semptomları, bronşiektazi, kronik osteomyelit gibi geniş bir kronik inflamatuvar hastalık yelpazesinde gelişmektedir.

AA tipi amiloid, serum amiloid A (SAA)'nın N-terminal kısmından oluşan, yüksek dansiteli lipoprotein apolipoprotein parçasıdır. C-reaktif protein (CRP) ile beraber SAA karaciğerde sentezlenmektedir. AA amiloidozis farklı kliniklerle ortaya çıkabilse de en sık organ tutulumu böbrek olarak bildirilmektedir. Böbrek tutulumu hemen her hastada görülmektedir. Kalp ve sinir sistemi de nadiren etkilenebilir (4,5). Sekonder amiloidozisli hastalarda yapılan bir çalışmada, tanı anında hastaların %97'sinde proteinüri ( $\geq 500$  mg/gün) ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin  $\geq 1.5$  mg/dL) olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, tanı anında diyaliz tedavisi görmeyen hastalarda ortalama proteinüri 3,9 gram/gün tespit edilmiş; son dönem böbrek yetmezliği sıklığı ise %11 olarak bildirilmiştir (6). Klinik ve laboratuvar olarak ödem, değişken derecelerde proteinüri, mikroskopik hematüri, dislipidemi ve bozulmuş böbrek fonksiyonu (serum kreatinin yüksekliği ya da azalmış glomerüler filtrasyon hızı) tespit edilebilir.

AL amiloidoz monoklonal gammopatinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir ve multipl myelomda olduğu gibi malign bir süreç içerebilir. AL, immünglobülin salgılayan plazma hücreleri tarafından yapılır. Fibriller monoklonal hafif zincir fragmanlarından oluŐmaktadır. Beyin dışında bütün organları tutabilir ve genellikle kötü seyirlidir. AL amiloidozda renal etkilenme farklı serilerde %50-80 arasında saptanmıştır (7).

Amilodozis insidans ve prevelansı ile ilişkili veriler oldukça sınırlıdır. 2013 yılında Birleşik Krallıkta yapılan bir çalışmada sistemik amiloidozis yıllık insidansının 8 milyonda 1 (AL %65, AA %18, Herediter %10, diğer %7) olduğu saptanmıştır (8).

Gelişmiş lkelerde AL amiloidozis prevelansı daha yüksek olsa da, gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde altta yatan enfeksiyöz ve inflamatuvar patolojiler nedeniyle AA amiloidozis prevelansı daha yüksektir (9).

Son yıllarda kronik inflamasyona neden olan hastalıkların tedavisi ve takibinde geliŐmeler nedeniyle ülkemizde sekonder amiloidoz prevelansında azalma olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, hastanemizde renal amiloidoz tanısı konan hastaların, AA/AL amiloidoz oranlarının yıllara göre değişiminin saptanması amaçlandı.

## 2-GENEL BİLGİLER:

### 2.1: Amiloidoz Patogenezi:

Amiloidoz; spesifik protein agregatlarının dokularda biriken, hücre toksisitesine ve organ fonksiyon bozukluğuna neden olan çözünmeyen fibriller oluşturduğu geniş bir hastalık grubudur. Biyokimyasal, genetik, çevresel ve diğer biyolojik faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşim, amiloid birikimi ve patolojiye yol açan olaylar dizisini sürdürmektedir (10). Bu hastalıkların patogenezinin açıklığa kavuşturulması yönünde önemli adımlar, amiloidojenik proteinler ve etkilenen dokular üzerinde biyokimyasal, biyofiziksel ve hücre biyolojisi araştırmaları ile yapılmıştır. Bununla birlikte, amiloidozun ayrıntılı mekanizmalarının birleştirici bir açıklaması için hala birçok soru ele alınmaya devam etmektedir ve hasarı önlemek, durdurmak ya da tersine çevirmek üzere hedeflenebilecek nodal patogenetik noktaları açıklığa kavuşturmak için yoğun çalışmalar vardır. Bu grup hastalıkları anlamak için üç önemli ve kısmen örtüşen süreç tanımlanmalıdır. (1) in vivo ortamda amiloid fibrillerinin doğal yapılarını nasıl kaybettikleri ve agregat oluşturdukları, (2) doku hedeflenmesini belirleyen faktörlerin hangisi olduğu ve (3) fibrillerin ve agregatların oluşumunun hücrelere ve dokulara nasıl zarar verdiği.

#### 2.1.1: Protein yanlış katlanması ve Agregasyonu

İn vivo şartlarda 36'den fazla proteinin amiloidoza neden olduğu biliniyor (11). Amiloidozun başlamasındaki ana olay proteinlerin doğal durumunun ve çözünürlüğünün kaybı sonucu, ağırlıklı olarak  $\beta$ -katman ikincil konformasyona sahip, agregat oluşturmaya eğilimli ve çözünmeyen amiloid fibrillerinin oluşmasıdır (12). Öncüllerin heterojen yapılarına ve fonksiyonlarına rağmen, fibriller morfolojik olarak neredeyse ayırt edilemez, ancak belirli bir değişkenlik derecesi, olgun lif içinde toplanan protofilamentlerin sayısının doğru bir şekilde değerlendirilmesiyle açıklanır (10,13).

Konformasyonel dönüşüm, in vivo olarak, protein katlanmasının fizyolojisi ile yakından ilgili patolojik bir olaydır. Tamamen katlanmış, doğal yapısı denilen, aslında fizyolojik koşullar altında enerjik olarak en istikrarlı yapının elde edilmesine



yol açan dinamik bir süreçtir (12). Amiloidojenik proteinlerin özellikleri, termodinamik olarak normal eşdeğerden daha az stabil olan doğal bir konformasyondur, özellikle bir proteinin ömrü boyunca doğal olarak meydana gelen tamamen katlanmamış, kısmen katlanmış ve katlanmış durumlar arasındaki dalgalanmalar sırasında kendi kendine agregasyon için yüksek bir eğilime sahiptir.

Temel amiloid oluşum mekanizmalarına göre, amiloid proteinleri dört kategoriye ayrılabilir. (1) Yapısal dalgalanmalar için kendine özgü eğilimi olan proteinler, yaşla birlikte daha da artar. Transthyretin, yaşlı insanlarda vahşi tip formunda bile amiloid birikintileri oluşturma kabiliyetine sahip bu amiloid oluşturuca protein kategorisine bir örnektir. (2) Normal şartlarda, düşük serum konsantrasyonlarında amiloid birikintileri oluşturmazlar, ancak kalıcı bir yüksek serum konsantrasyonu olduğunda birikintilere neden olabilirler, örneğin kronik hemodiyaliz hastalarında  $\beta$ 2-mikroglobülin gibi. (3) Amiloid oluşturan fibrillere dönüşüm için mutasyonların varlığını gerektiren proteinler. Örneğin, vahşi tip formunda amiloid fibrilleri üretmeyen insan lizozimi, amiloidojenik varyantlardan biri mevcut olduğunda, otozomal dominant herediter bir hastalığa neden olan ajandır. (4) Hem mutasyonların hem de artmış konsantrasyonun, AL amiloidozunda immünoglobulin hafif zincirlerinde olduğu gibi amiloid oluşumuna eşlik ettiği proteinler (14,15,16).

### **2.1.2: Hücresel Kalite Kontrol Mekanizmaları**

Protein sentezi, olgunlaşma ve bozulma arasındaki uygun bir denge, hücrenin hayatta kalması için çok önemlidir. Hücredeki protein katlanması, transkripsiyondan sekresyona, enerji tüketimini gerektiren, sıkı düzenlenmiş moleküler mekanizmalarla özenle düzenlenen merkezi bir işlemdir (17). Düzgün bir şekilde katlanma durumuna ulaşmayan proteinler bozulma için işaretlenir. Bununla birlikte, hücre dışı yanlış katlanmaya karşı hassas olan amiloidojenik proteinlerin, salgılanmak için endoplazmik retikulum (ER) kalite kontrol mekanizmalarından kaçması gerekir. Hücre içi kalite kontrol sisteminin, amiloidojenik proteinlerin kaderini belirlemedeki rolü, transthyretin formunda en iyi şekilde araştırılmıştır. Bu amiloidoz formunda, deneysel modeller, aslında ER kalite kontrol mekanizmasının, vahşi tipe kıyasla amiloidojenik varyantları ayırt ettiğini, mutasyona ve hücre tipine bağlı olarak geri alımını arttırdığını göstermiştir (18,19). Örneğin, bazı transthyretin varyantları

hepatositler tarafından az miktarda salgılanır ancak koroid hücreleri tarafından daha az tutulur, bu nedenle plazmada düşük bir konsantrasyon yaratır, ancak beyin omurilik sıvısında daha yüksek bir konsantrasyon oluşturur, böylece selektif leptomeningeal birikimini açıklar.

### **2.1.3: Fibril Oluşumu ve Doku Hedeflemedeki Rolü**

Protein katlanması ve in vivo davranışı, intrinsik kimyasal özellikler tarafından belirlenmesinin yanı sıra, diğer proteinler veya hücre ve doku bileşenlerinin etkileşimlerinden derinden etkilenebilir.

Ana amiloidojenik proteine ek olarak amiloid, doku ve hastalık tipinden bağımsız olarak çeşitli ortak bileşenler içerir. Bu moleküllerden biri, proteinin pentamerik formunun (pentraksin) B yüzeyinde yer alan, amiloidin ortak şekillenmesi için spesifik bir bağlanma yerine sahip bir glikoprotein olan serum amiloid P bileşenidir (SAP). SAP tarafından yüksek afinite ile tanınan amiloidin ortak konformasyonel motifi tanımlanmamıştır, ancak tüm amiloid fibril tiplerinde mevcut olduğu tahmin edilmektedir. Alzheimer hastalığında, A $\beta$  proteinine SAP bağlanmasının kalsiyum bağımlı bir şekilde gerçekleştiği öne sürülmüştür (20). Serum amiloid P, fibrilleri birkaç proteazdan ve fagositik hücrelerin aktivitesinden korur.

Ek olarak, hastalık patogenezindeki rolü tam olarak tanımlanmayan apolipoprotein E gibi diğer moleküller ortak amiloid bileşenleridir (21). B2-mikroglobulin ve reaktif amiloidozda (AA), immünohistokimya ile fibriller ve çeşitli metaloproteinaz formları (MMP-1, MMP-2 ve MMP3) arasındaki ilişki gözlenmiştir (22). Histopatoloji, doğal amiloid birikintilerinde her zaman bulunan glikozaminoglikanların (GAG'ler), özellikle heparan sülfat proteoglikanların (HSPG) varlığını vurgulamıştır. Oluşumlarında ve stabilizasyonunda önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir (23,24).

İn vitro olarak yapılan çalışmalar, yüzeylerin agregasyonu artırıcı etkisi olduğunu ve agregasyon kinetiği üzerinde doğrudan bir rolü olduğunu göstermiştir (25). Amiloid birikintilerinin olduğu bağ dokusunda, fibröz proteinler sentetik polimerler veya

mika gibi minerallerin polimerik yapısı tarafından sunulan sıralı hidrofilik yüzeyleri taklit edebilir.

Protein fibrilasyonunun teşviki için diğer önemli yüzeyler, rekombinant hafif zincirler de dahil olmak üzere amiloidojenik proteinlerle etkileşime girebilen ve membran bileşimine bağlı bir şekilde fibril büyümesini hızlandıran lipid membranlardır (26).

## **2.2: Amiloidoz Tipleri:**

Amiloidoz, Kongo kırmızısı boyası için yüksek afiniteye sahip olan eozinofilik amorf bir materyal olan amiloidin hücre dışı birikimidir. Bu kalıtsal veya edinilmiş olabilir ve birikintiler lokal veya sistemik dolaşımında olabilir. Amiloid çalışma grubu, hastalığın bu iki şeklini ayırt etmeye yardımcı olacak kılavuzlar tanımlamıştır (11). Sistemik amiloidozda amiloid fibril proteini tipik olarak uzak bölgelerde üretilir ve kan dolaşımında birden fazla yere taşınır, lokalize amiloidozda ise protein tipik olarak üretim bölgesinde depolanır ve kan dolaşımında taşınmaz. Amiloid proteininin kökeni değişir. Bunlar, prealbümin (vahşi tip transtiretin), beta-2 mikroglobulin, serum amiloid A proteini (SAA) gibi normal bir protein veya mutasyona uğramış transtiretin (TTR), monoklonal immüoglobulin hafif zincirleri, lizozim ve apolipoprotein Al gibi anormal proteinlerden oluşabilir. Lokalize amiloidoz sistemik amiloidozdan daha az yaygındır ve tüm amiloidoz vakalarının yaklaşık %10-20'sini oluşturur (28).

### **2.2.1: Lokalize Amiloidoz:**

Bir amiloid birikintisinin bileşeni, immünohistokimyasal boyama, enzime bağlı immünosorbent deneyi veya sıvı kromatografi tandem kütle spektrometri testi kullanılarak belirlenebilir. Lokalize amiloidoz tipik olarak immüoglobulin hafif zincir (AL tipi) ilişkili olmasına rağmen serum amiloid A proteini ve transtiretinin de lokalize hastalığa neden olduğu bildirilmiştir (29,30). Lokalize amiloidoz tipik olarak laringo-trakeobronşiyal ağaç, ürogenital sistem ve cildi etkiler. Bununla birlikte, tüm dokular dahil olabilir ve tarif edilen diğer bölgeler orbita,

gastrointestinal, omurga / kemik, meme ve yumuşak dokuları içerir (31,32). Amiloid birikintileri, nazofarengeal karsinoma, meme karsinoması, mesanenin geçiş hücresi karsinoması ve tümörün lokal bölgelerinde amiloid birikintileri gösteren meduller tiroid karsinoması gibi bazı malignitelerle bağlantılı olarak da görülmüştür (33,34).

Lokalize amiloidozun etiyojisi bilinmemekle birlikte, çoklu patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. Lokalize AL amiloidoz olgularında biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi, klonal ve bazen poliklonal plazma hücreleri veya lenfositlerle infiltrasyon olduğunu göstermiştir (35). Bu durumlarda, bu hücrelerin amiloidozdan sorumlu olan anormal proteini ürettiği düşünülmektedir. Bu hücrelerin bu alanlara göçünü başlatan şeyin ne olduğu net olarak anlaşılmamıştır. Kronik inflamasyon ve kronik enfeksiyon rol oynayabilir. Kronik enflamasyondan kesinlikle daha fazlası vardır, çünkü bu amiloid birikintileri herhangi bir kronik enfeksiyon veya enflamasyon yokluğunda bile ilk tedaviden sonra tekrarlama eğilimindedir.

Lokalize ve sistemik amiloidozlarda farklı klinik tablo, klinik seyir, prognoz ve tedavi vardır. Bu nedenle, şüpheli lokalize amiloidoz vakalarının hepsinin sistem hastalığını dışlamak için kapsamlı bir değerlendirmesi olması hayati öneme sahiptir, çünkü bu tedaviyi etkileyecektir.

### **2.2.2: Sekonder Amiloidoz:**

AA amiloidoz, sekonder amiloidoz olarak da bilinir, kronik inflamasyon sonucu gelişir. Gelişmiş ülkelerde sıklığı azalmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde halen en sık sistemik amiloidoz nedenidir. AA amiloidozda, amiloid fibrilleri bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A proteininden (SAA) oluşur (36). SAA, CRP gibi yüksek dansiteli lipoproteinin apolipoproteinidir. Özellikle tümör nekroz faktör (TNF) alfa, interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzenlemesiyle hepatositlerden salgılanır (37). Sağlıklı bireylerde SAA'nın ortalama plazma konsantrasyonu 3mg/L' dir, fakat ciddi akut faz reaksiyonu sırasında 2000 mg/L düzeylerine hızlıca yükselebilir (38).

AA amiloidoz sık veya uzun süreli akut faz yanıtını uyaran herhangi bir kronik bozukluğa eşlik edebilir. SAA'nın sürekli aşırı üretimi, AA amiloidozu gelişimi için gerekli bir ön koşul olmakla birlikte, inflamatuvar hastalıkları olan hastaların azınlığında gelişen AA amiloid birikimi için yeterli değildir (39). AA amiloidoz geliştirmeye yatkın olan SAA'nın ardındaki faktörler hala belirsizdir, ancak en önemli etken SAA gen izotipi gibi görünmektedir. İnsanda 4 SAA geni mevcuttur ve hepsi 11. kromozomdadır. SAA1 ve SAA2 akut faz reaksiyonundan sorumludur; SAA4 yapısal olarak ifade edilir; SAA3 bir psödogendir. SAA1 ve SAA2 lokuslarında çok sayıda izoform vardır. AA amiloidozuna duyarlılık, SAA1 alelleri için homozigot olan kişiler arasında artmıştır (40,41).

AA amiloidozunun tam prevalansı, tanı zor olduğu ve neredeyse kesin olarak az bildirildiği için belirsizdir. Biyopsi ve post-mortem serisi, kronik artritli hastalarda AA amiloidoz prevalansının %3.6 ile %5.8 arasında olduğunu göstermektedir (39,42). Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve genç idiyopatik artrit hastalarında amiloidozun görülme sıklığı, prevalansı ve yaşam boyu insidansı ile ilgili yayınlanan çalışmalardan genel Avrupa popülasyonunda AA amiloidoz üst limiti 1.8/10.000 olarak tahmin edilmiştir ve son 40 yılda prevalansının giderek azaldığı düşünülmektedir (43).

AA amiloidozuna yol açabilen kronik enflamatuvar, enfektif ve neoplastik bozuklukların listesi neredeyse sınırsızdır (Tablo-1) ve baskın etyoloji, farklı popülasyonlar arasında değişiklik gösterir. Batı dünyasında en yaygın predispozan koşullar, vakaların %60'ını oluşturan kronik enflamatuvar artritlerdir. Kronik enfeksiyonlar gelişmekte olan dünyadaki ana nedendir, ancak Birleşik Krallık'taki vakaların yalnızca %15'ini oluşturmaktadır (6). Amiloidoz, sistemik lupus eritematozus ve ülseratif kolitte nadiren ortaya çıkar ve bu özel durumlar tarafından uyarılan alışılmadık akut faz yanıtını yansıtır.

Etkilenen popülasyonlarda önemli amiloid nedenleri olan kalıtsal ateş sendromları, AA amiloid birikimi için son derecede yüksek risk taşır. Bu hastalıklar arasında ailesel Akdeniz ateşi (FMF), TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), kriyopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS) ve mevalonat kinaz eksikliği (MKD) bulunur. Bunların hepsi erken yaşta ortaya çıkar ve klinik ataklara, SAA'nın en

yüksek seviyesinin 2.000 mg/L'yi aşabileceği çok çarpıcı bir akut faz yanıtı eşlik eder. Tekrarlayan ataklar ile birlikte giden akut faz yanıtı sırasında ortaya çıkan yüksek miktardaki amiloid prekürsörü, bu hastalıklardaki yüksek amiloidoz riskini açıklamaktadır. FMF'de kolşisin ile etkili hastalık kontrolünün bulunmasının, amiloidoz gelişme riskini %60'tan %13'e düşürdüğünü gösteren veriler vardır (45).

Enflamasyon başlangıcı ile amiloid tanısı arasında geçen ortalama süre, tüm temel alt hastalık grupları için yaklaşık 17 yıldır, ancak bazı bireyler klinik olarak anlamlı amiloidleri 12 aydan kısa bir süre içinde, bazıları ise sadece on yıllar sonra geliştirir. Tanı sırasındaki ortalama yaş 50'dir, fakat çocukluk çağında görülmesi, daha az yaygın olmasına rağmen hala iyi bilinmektedir ve diğer bazı aşırı hastalarda dokuzuncu dekada kadar klinik amiloidoz gelişmeyebilir.

Tüm amiloidoz tiplerinde olduğu gibi, AA erkeklerde biraz daha yaygın görülür (%56). Bu, özellikle romatoid artrit belirlenmiş bir kadın baskınlığına sahip bir hastalık olduğu hatırlandığında çarpıcıdır. Birleşik Krallık'ta yapılan geniş seride, Doğu Akdeniz'den gelen etnik gruplarda daha yaygın ve Afrika kökenli gruplarda daha az yaygın tespit edilmiştir. Daha önce Afrika kökenli Amerikalılarda da AA amiloidozunun göreceli azlığı belirtilmiştir (46). Bu durum genel olarak amiloidozdan korunma nedeniyle değil, romatoid artrit tanılı Afrika kökenli hastaların nispeten düşük sayısından veya SAA tipi gibi genel olarak AA amiloidozuna neden olan başka faktörlerin bulunmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Geniş AA amiloid birikimi semptomlara neden olmadan oluşabilir. AA amiloidozunun baskın klinik bulguları renaldir ve hastaların %95'inden fazlası proteinürik böbrek fonksiyon bozukluğu ile başvurur. Yoğun renal amiloid birikimine rağmen vakaların yaklaşık %5'inde proteinüri olmaz. Hematüri, tübüler defektler ve yaygın renal kalsifikasyon nadir görülür (47). Hastaların %50'sinden fazlasında başvuru sırasında nefrotik sendrom vardır ve vakaların %75'inde 30 mL/dak'dan daha fazla tahmini glomerüler filtrasyon oranı vardır. Tanı konulduğunda hastaların yaklaşık %10'u son dönem böbrek yetmezliğindedir ve kalıcı diyaliz ihtiyacı gelişmesi neredeyse %50 oranında görülür.

**Tablo-1 : AA amiloidoza neden olduğu bildirilen durumlar**

<b>Inflamatuvar Artritler</b> Erişkin Still Hastalığı Ankilozan Spondilit Juvenil İdiopatik artrit Psöriatik Artropati Reiter's Sendromu Romatoid Artrit	<b>Neoplaziler</b> Akciğer, barsak ve ürogenital bölge Adenokanserleri Bazal hücreli karsinom Karsinoid tümör Castleman hastalığı Gastrointestinal stromal tümör Hairy cell lösemi Hepatik adenom Hodgkin lenfoma Mezotelyoma Renal hücreli karsinoma Sarkom Peritoneal psödomiksoma
<b>Sistemik Vaskülitler</b> Dev Hücre Arteriti Poliarteritis Nodosa Polimyaljia Romatika Sistemik Lupus Eritematosus Takayasu Arteriti	<b>İmmünyetmezlik</b> Yaygın değişken immünyetmezlik Hiperimmünglobulin M sendromu Hipogamaglobulinemi HIV/AIDS
<b>Otoinflamatuvar Hastalıkları</b> Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Mevalonate kinaz eksikliği SAPHO sendromu TNF-reseptör ilişkili periyodik sendrom	<b>Diğer Durumlar</b> Kistik fibrozis Kartagener sendromu Orak hücreli anemi Atrial miksoma Behçet hastalığı Retroperitoneal fibrozis Sarkoidozis
<b>Kronik Enfeksiyon</b> Bronşiektazi Kronik kutanöz ülserler Kronik pyelonefrit HIV Osteomyelit Q ateşi Subakut bakteriyel endokardit Tüberküloz Whipple hastalığı	
<b>Inflamatuvar Barsak Hastalığı</b> Crohn hastalığı Ülseratif kolit	

Dalak, hemen hemen tüm vakalarda etkilenir ve adrenal bezler vakaların en azından üçte birinde etkilenir, ancak klinik hipoadrenalizm yaygın değildir. Karaciğer ve bağırsak da sıklıkla AA amiloid biriktirme bölgeleridir ve başvuru sırasında vakaların %9'unda hepatosplenomegali mevcuttur. AA amiloidozuna bağlı karaciğer yetmezliği son derece nadirdir, motilite bozukluklarına ve malabsorpsiyona neden

olan bağırsak fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir, ancak son derece ileri hastalıkta görülür.

Kardiyak amiloidoz da genellikle klinik bir problem değildir. Destekleyici ekokardiyografik ve elektrokardiyografik anormallikler vakaların yaklaşık %2'sinde görülür ilerlemiş hastalığı veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyak amiloid birikiminin biyopsi bulguları ölüm sonrası veya yaşayan hastalarda bildirilmiştir. Nörolojik tutulum da tipik değildir. Otonom nöropati ortak bir özellik olarak görünmemektedir. Hafif periferik nöropati, bazen uzun süredir devam eden son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda görülür ve nöropatik semptomlara katkıda bulunan birçok metabolik faktör olması muhtemeldir.

#### **2.2.2.1: Sekonder Amiloidozda Tedavi:**

Artık sistemik amiloidozun tüm türlerinin nedeninin fibril öncül proteinlerinin üretimi ile ilgili olduğu bilinmektedir. Eğer bu öncül proteinlerin üretimi yeterince azaltılabilirse, amiloid birikimi ile regresyonu arasındaki denge regresyon lehine değişebilir. AA tipi amiloidozdaki fibril öncül proteini akut faz reaktanı olan SAA olduğu için, altta yatan inflamatuvar hastalık sürecinin devamlı ve tam kontrolü sağlanması hedeflenmelidir (48). Açıkça, tedavi seçimi, altta yatan hastalık sürecinin doğasına bağlıdır, ancak terapötik başarı, her zaman SAA üretiminin uzun vadeli kontrolü veya bu mümkün değilse, sık sık yapılan CRP ölçümleri ile değerlendirilmelidir.

Enflamatuvar artritli hastaların çoğu, metotreksat gibi geleneksel hastalık kontrol edici anti-romatoid tedaviye cevap vermemektedir. Yeni tedavi seçeneklerinden anti-TNF terapileri veya anti-CD20 antikorları veya anti-IL-1 veya anti-IL-6 terapileri gibi diğer biyolojik maddelerle ise iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Kronik sepsis tedavisi uzun süreli uygun antimikrobiyallere dayanır ve enfeksiyonlu dokuda cerrahi debridman veya eksizyon ile kombine edilmesi gerekebilir (49). Uzun süreli ilaç bağımlılığı olan hastalarda, kontamine olmuş alet veya ilaçlarla kendilerine enjeksiyon yapmayı bırakmalarını sağlamak için destekle birlikte kullanılması gerekir.



Periyodik ateş sendromlarının tedavisi oldukça spesifiktir. Uzun süreli kolşisin profilaksisi olan FMF hastalarının çoğunda mükemmel hastalık kontrolü sağlanabilir. CAPS' ta anti-IL-1 terapileri oldukça etkilidir (50). TRAPS ve MVK'nın tedavi edilmesinin daha zor olduğu kanıtlanmıştır ancak birçok hasta anti-TNF veya anti-IL-1 tedavilerine cevap vermektedir.

Crohn hastalığı genellikle konvansiyonel immüsupresyon veya anti-TNF tedavilerine cevap verir. Bazı hastalar da cerrahi bağırsak eksizyonuna ihtiyaç duyarlar.

Castleman hastalığı, nadir görülen bir IL-6 salgılayan tümör, bazen tamamen eksize edilebilir. Ameliyatın uygun veya iyileştirici olmadığı durumlarda, anti-IL-6 tedavilerinin faydası olduğuna dair kanıtlar vardır (51).

Altta yatan enflamatuar hastalığın tespit edilemediği % 6 hastada ciddi bir yönetim zorluğu mevcuttur ve bu vakalarda tedavinin ampirik olması gerekir. SAA'nın sık sık yapılan testleriyle tedavinin yönlendirilmesi gerekir.

Altta yatan enflamatuar durumu kontrol etmek için uyarlanmış spesifik tedaviler, genel destekleyici önlemlerle birleştirilmelidir. Amiloid ile yoğun bir şekilde infiltrate böbrekler; hiperfüzyon, hipertansiyon, nefrotoksik ilaçlar ve ameliyat gibi durumlara karşı korunmasızdır, hepsinden mümkün olan oranda kaçınılmalıdır.

Çoğu hasta sonunda renal replasman tedavisi gerektirecektir. Diyalizde sağkalım, önceki seriler daha az iyi sonuçlar bildirmesine rağmen (52), artık diyabetik olmayan son evre böbrek yetmezliği ile karşılaştırılabilir (53). Seçilmiş hastalardaki böbrek nakli deneyimi ile ilgili son çalışmalar, İngiliz ve Amerikan standartlarına göre yapılan nakillerde uzun süreli greft ve hastanın hayatta kalması ile teşvik edicidir. Tekrarlayan amiloidoz şaşırtıcı derecede nadirdir. Altta yatan hastalığı kontrol altına alınabilen hastalarda cesaret verici sonuçlar, bazı vakalarda canlı donör böbrek nakli yapılmasıyla sonuçlanmıştır (54). SAA düzeyleri tıbbi tedaviler ile değişebildiği için düzeyinin sıkı takibi ve düzeye göre tedavi düzenlenmesi çok önemlidir. Bununla birlikte, birçok klinisyen için CRP ölçümü, SAA ölçümü sadece nispeten sınırlı sayıda araştırma laboratuvarında mevcut olduğundan, genellikle daha kullanışlıdır.

Median CRP ayrıca klinik sonucu da tahmin eder ve değerlerinin dikkatle yorumlanması koşuluyla SAA'nın vekil markeri olarak kullanılabilir.

### **2.2.2.2: Sekonder Amiloidozda Prognoz:**

AA amiloidozunda prognoz önemli ölçüde iyileşmiştir ve medyan sağkalımı 12 yılın hemen altındadır. AL amiloidozla kıyaslandığında çok daha yüksek medyan sağkalım sağlanmıştır (55). Prognoz böbrek tutulumunun derecesi ile ilişkilidir. Tedavisiz sonuçlar çok olumsuzdur. Hastaların yaklaşık dörtte üçünde tanı sonrası 5 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir ve bir kez serum kreatinin düzeylerinin normal sınırın üzerine yükseldiği hastaların yarısı, 18 ay içinde ölmüştür. AA amiloidozun, çocuklarda idiyopatik artrit nispeten sıradışı bir komplikasyonu olmasına rağmen, bu hastalarda tüm ölümlerin %40-50'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Amiloidozlu juvenil idiyopatik artrit hastalarının yüzde ellisinin, 5 yıl içinde öldüğü ve sonraki 10 yıl içinde %25'inin daha öldüğü bildirilmiştir.

Amiloidozda kötü prognoz ile ilişkili olan başlangıçtaki faktörler; daha ileri yaş, serum albümin konsantrasyonunun düşmesi ve son dönem böbrek yetmezliğidir (6). Farklı altta yatan hastalık grupları arasında sonuçta çok az fark vardır, ancak bir çalışmada yapılan çok değişkenli analizlerde periyodik ateş sendromları olan hastaların sağkalımlarının biraz daha iyi olduğu ileri sürülmüştür. Kronik sepsis veya Crohn hastalığı olan hastalarda, böbrek yetmezliğinin daha sık olduğu saptanmıştır. Muhtemelen Crohn hastalarında ameliyattan kaynaklanan artmış riskler ve kronik sepsis hastalarında ek komorbiditeler nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

AA amiloid birikintileri, inflamatuvar hastalığı remisyonda kalan hastaların çoğunda yavaş yavaş geriler, ancak oran, farklı kişiler arasında büyük ölçüde değişir (56). Bu farklılıklar, amiloid birikimlerinin bazı hastalarda diğerlerine göre daha stabil olduğunu veya kişilerin amiloidi harekete geçirme kapasitelerinde farklı olduklarını göstermektedir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonları, özellikle de proteinüri, amiloid birikintileri sadece stabil kalsa bile, çoğu zaman iyileşir, az sayıda vakada, böbrek fonksiyonunda iyileşme olmadığında bile, SAP sintigrafisinde (amiloid birikintilerinin görüntülenmesi için bir nükleer tıp tekniği) amiloid gerilemesi

görülebilmektedir. On yıllardır tam klinik remisyonunda olduğu bilinen hastalarda rezidüel dayanaklı amiloid birikintileri saptanabilir. Bu durum, hasta yönetimi açısından çok önemlidir, çünkü az miktarda amiloidin varlığı bile, inflamatuvar aktivitenin tekrarlaması durumunda daha hızlı bir amiloid birikimi için bir şablon görevi görebilir.

### **2.2.3: Primer Amiloidoz**

Önceden primer amiloidoz adı verilen sistemik AL amiloidozu, monoklonal bir gamopati ile ilişkili bir protein yanlış katlanma ve biriktirme bozukluğudur. AL amiloidoz gelişmiş ülkelerde en sık görülen amiloidoz alt tipidir. AL amiloidoz tipik olarak nadir görülen bir hastalık olup insidansı Hodgkin lenfoma veya kronik myelositer lösemi ile benzerdir (57). Otopsi çalışmaları insidansın daha yüksek olabileceğini gösterse de yılda milyonda 5-12 kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir.

Bu hastalıkta plazma hücre yükü düşüktür, tipik olarak %5-10 arasındadır, ancak hastaların yaklaşık %10-15'inde AL amiloidozu multipl miyelomla birlikte ortaya çıkar (55). AL amiloidozunda, amiloidojenik protein, bir Ig hafif zinciri veya kemik iliğinde klonal bir plazma hücresi popülasyonu tarafından üretilen bir hafif zincir fragmanıdır. Nadiren öncü protein, bir immünoglobulin ağır zinciri (AH amiloidozu olarak adlandırılır) olabilir. Normal kemik iliğinde  $\kappa$  izotipi hafif zincir  $\lambda$  izotipine oranla daha yüksek miktarda sekrete edilse de, AL amiloidozunda klonal plazma hücreleri  $\lambda$  izotipi hafif zincirleri,  $\kappa$  izotipine oranla daha fazla sekrete ederler (3:1 oranında).

AL amiloidozu en sık kalp, böbrek ve karaciğeri etkiler, diğer organları da değişken oranlarla etkileyebilir (Tablo-2). Progresif infiltrasyon, restriktif kardiyomyopati ve nefrotik sendrom dahil organ disfonksiyonuna ve son dönem komplikasyonlarına neden olur. Periferik sinir sisteminin tutulumu, vakaların %20'sinden fazlasında meydana gelir ve çoğunlukla duyuşal periferik nöropatiye neden olur. Otonomik disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal dismotilite ve erektil disfonksiyon gibi çeşitli semptomları gösterebilir. Genellikle AL amiloidozunun

patognomonik bulgusu olduğu düşünülürdüğü halde, makroglossia ve periorbital ekimoz çoğu zaman yoktur.

**Tablo-2: AL amiloidozunda organ tutulumunun değerlendirilmesi**

<b>Organ</b>	<b>Tutulum Yüzdesi</b>	<b>Tanım</b>
Böbrek	%65 (Nefrotik %42)	24-saatlik idrar proteini > 500 mg / gün, ağırlıklı olarak albümin
Kalp	%74 (Kalp Yetmezliği %47)	Ekokardiyogram: Böbrek yetmezliği veya atriyal fibrilasyon yokluğunda ortalama duvar kalınlığı > 12 mm, başka bir kardiyak neden yok veya NT- proBNP >332ng / L
Karaciğer	%17	Kalp yetmezliği olmadığında total karaciğer açıklığı > 15 cm veya ALP normalin 1.5 katından daha yüksek
Gastrointestinal Sistem	%8	Semptom varlığında direk biyopsi ile tanı
Periferel Sinir Sistemi	<b>Periferel:</b> %15 <b>Otonomik:</b> %14	<b>Periferel:</b> Alt ekstremitte simetrik sensörimotor periferel nöropatinin klinik tanısı <b>Otonomik:</b> gastrik boşalma hastalığı, psödoobstrüksiyon, direk organ infiltrasyonu ile ilişkisiz idrar inkontinansı
Akciğer		Semptom varlığında direk biyopsi ile tanı
Yumuşak Doku	%17	Makroglossi Artropati Klaudikasyo Cilt Myopati Karpal tünel sendromu

### 2.2.3.1: Primer Amiloidozda Tanı:

Şüpheli AL amiloidozunun yeni bir teşhisi şunları gerektirir: 1) amiloid alt tipinin AL tipinde olduğu tespitini içeren amiloidoz tanısının doğrulanması; 2) plazma hücresi klonunun değerlendirilmesi; ve 3) organ tutulumlarının kapsam ve ciddiyetinin değerlendirilmesi

### **1-Tanının Doğrulanması:**

AL amiloidozun tanısı karmaşıktır. Teşhisin doğrulanması, amiloid birikiminin gösterilmesini gerektirir. Etkilenen organ, kemik iliği, rektum veya abdominal yağ aspirasyonunun histolojik doku kesitlerinde çapraz polarize ışık kullanılarak Kongo kırmızısı boyama ile elma yeşili çift kırılması görülmesi patognomoniktir. Fibril tiplemesi uygun tedaviye karar vermede kritik öneme sahiptir ve immünohistokimya (yaygın olarak bulunur ancak AL vakalarının sadece %75-80'inde spesifik), immünoelektron mikroskobu (son derece spesifik ama sınırlı mevcudiyet) veya son zamanlarda, lazer yakalama ile elde edilen amiloid birikintilerinin kütle spektrometresi ile gerçekleştirilir (58-59-60).

### **2-Plazma hücresi klonunun değerlendirilmesi:**

Tipik plazma hücresi miyelomu (yani kemik hastalığı, hiperkalsemi, anemi, belirgin ilik plazmasitozu), vakaların %10-15'inde sistemik amiloidoz ile komplikedir, ancak AL amiloidozu olan az sayıda hastada miyelom gelişecektir. Olguların %90'ına kadar, IgH gen düzenlemeleri ve 13q'nin silinmesi dahil sitogenetik anormallikleri vardır, bunun yanında yeni veriler karyotipik anormalliklerin MGUS'tan daha miyeloma benzer olduğunu göstermektedir (61).

Plazma hücresi klonunun değerlendirilmesi, altta yatan hematolojik hastalığın tanımlanması ve cevap değerlendirme-prognoz için bir bazal değer saptamak amacıyla önemlidir. Altta yatan klonun saptanması, serum ve idrar elektroforezi ve immünofiksasyon, serum serbest hafif zincir analizi, kemik iliği muayenesi ve miyeloma bağlı kemik hastalığının varlığı için görüntülemeyi gerektirir. Multipl miyelom ile ilişkili uç organ hasarını dışlamak için hastalar araştırılmalıdır. İskelet görüntüleme ve kemik iliği plazma hücre yüzdesi ve klonalitesi, serum biyokimyası, böbrek fonksiyonları ve tanıda tam kan sayımı değerlendirilmesi önerilir.

### **3-Organ tutulumlarının kapsam ve ciddiyetinin değerlendirilmesi:**

AL amiloidozu multisistemik bir hastalıktır ve doğru bazal değerlendirme tedavi planlamasında önemli rol oynar. AL amiloidozunda organ tutulum kriterleri **Tablo 2**'de listelenmiştir. Kapsamlı bir klinik öykü ve muayenenin ardından aşağıdakileri

içeren ilgili organa özel araştırmalar yapılmalıdır:

**Kardiyak Değerlendirme:** Tüm hastalara elektrokardiyografi, serum biyobelirteçleri ve transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. Kardiyak değerlendirme için BNP veya NT-proBNP ve cTnI, cTnT veya yüksek hassasiyetli troponin gibi yerel olarak mevcut bir serum biyobelirteç kombinasyonunu seçmesi önerilir. AL'nin ekokardiyografik özellikleri arasında, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile artan konsantrik sol ventrikül duvar kalınlığı, Doppler çalışmalarında biatriyal genişleme ve kısıtlayıcı dolun desenleri bulunur, ancak amiloid kalp hastalığı için hiçbir spesifik ekokardiyografik görünüm yoktur. Kardiyak MRG, kardiyak amiloidoz teşhisine yardımcı olabilir, özellikle kardiyak fonksiyon bozukluğu için diğer potansiyel nedenlerin mevcut olduğu durumlarda (örneğin iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon); global subendokardiyal geç gadolinyum gelişiminin karakteristik paterni, vakaların %70'inde görülür (62).

**Renal Değerlendirme:** Tüm hastalara 24 saatlik idrar proteini çalışmaları (toplam protein ve immünofiksasyon elektroforezi dahil), serum kreatinin ve hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) yapılmalıdır.

**Hepatik ve Gastrointestinal Değerlendirme:** Karaciğer fonksiyon testleri (özellikle ALP) ve karaciğer boyutunun klinik veya görüntüleme değerlendirmesi başlangıçta önerilir. Gastrointestinal semptomlar, özellikle kanama ile başvuran hastalar hem direkt görüntüleme hem de rastgele biyopsi ile endoskopi ve kolonoskopi ile değerlendirilmelidir.

**Nörolojik Değerlendirme:** Amiloid nöropati tanısı diğer organ tutulumu olan bir hastada klinik olarak yapılabilir, ancak tanısal belirsizlik varsa sinir iletim çalışmaları ve elektromiyografi önerilir.

**Solunumsal Değerlendirme:** Hemoptizi, öksürük ve nefes darlığı gibi akciğer semptomları ile başvuran hastalar bilgisayarlı tomografi, solunum fonksiyon testleri ve seçilmiş vakalarda bronkoskopik biyopsi ile araştırılmalıdır.

Radyonüklid etiketli serum amiloid P proteini ile sintigrafi, AL amiloidozunda >% 90 duyarlılık ve özgüllüğü ile kullanışlı bir fonksiyonel görüntüleme tekniğidir (63).

Her ne kadar kalp tutulumunu hafife alabilse de, SAP sintigrafisi hastalık yükünün tüm vücut değerlendirmesini sağlayabilir ve yanıt değerlendirmesinde faydalı olabilir. Bununla birlikte, bu teknik şu anda Türkiye'de çok sayıda merkezde mevcut değildir ve hasta yönetimi için gereken tanı ve izleme bilgilerinin çoğu diğer araştırmalardan elde edilebilir.

### **2.2.3.2: Primer Amiloidozda Prognoz:**

AL amiloidozunda prognozu öngörme son on yılda önemli ölçüde gelişmiştir ve hastalığın yönetim kararları için önemli bir temel oluşturur. Çeşitli klinik ve biyokimyasal faktörler, tarihsel olarak, **Tablo 3**'te belirtildiği gibi kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Bununla birlikte, AL amiloidozu olan hastalarda anahtar prognostik determinantın, kardiyak biyobelirteçler NT-ProBNP ve troponin tarafından değerlendirilen kalp tutulumunun varlığı ve ciddiyeti olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Kardiyak komplikasyonlar bu popülasyondaki ölümlerin çoğunluğunu oluşturmaktadır ve kardiyak tutulumlu hastalar diğer organlarla sınırlı amiloid hastalarına kıyasla daha kısa genel sağkalım ve daha yüksek morbidite oranlarına sahiptir (**64**).

Tüm hastaların tanı anında kardiyak biyobelirteç riski hesaplanmalıdır. Mayo grubu tarafından tasarlanan evreleme sistemi, serum troponin T (cTnT) ve N-terminal pro-brain natriüretik peptidine (NT-proBNP) (**Tablo 4**) dayanan yeniden üretilebilir bir kardiyak fonksiyon değerlendirmesini kullanır (**65,66**). Bu sistem, hastaların düşük riskli (otolog kök hücre nakli gibi agresif tedaviler için uygun), orta riskli ve yüksek riskli (genellikle tedaviye cevap vermeden önce erken ölüm) olarak belirlenmesini sağlar.

Kardiyak biyobelirteç evreleme sistemi prognozu değerlendirmek için en sağlam sistemi sağlarken, kardiyak tutulumun ciddiyetinin neredeyse her ölçüsü genel sağkalımı öngörmektedir. Buna klinik parametreler (New York Kalp Birliği sınıflandırması, hipotansiyon, klinik kalp yetmezliği, plevral efüzyonlar), ekokardiyografik parametreler (düşük ejeksiyon fraksiyonu, kalınlaşmış interventriküler septum) ve ventriküler aritmi dahildir.

**Tablo-3: AL amiloidozda prognostik faktörler:**

<b>Kötü Prognostik Faktörler</b>	<b>İyi Prognostik Faktörler</b>
<b>Kardiyak Faktörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Yüksek kardiyak biomarker</li><li>- Kötü NYHA sınıflandırma skoru</li><li>- Senkop</li><li>- Sistolik kan basıncı &lt;100 mmHg</li><li>- Klinik kalp yetmezliği</li><li>- Plevral effüzyon</li><li>- Azalmış ejeksiyon fraksiyonu</li><li>- İntraventricüler duvar kalınlığı &gt;15mm</li><li>- Ventriküler aritmiler</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- İzole periferik non-otonomik nöropati</li><li>- İzole renal tutulum</li></ul>
<b>Plazma hücre klonunun ölçümleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- dFLC &gt;180mg/L</li><li>- Kemik iliği plazmasitozu</li><li>- Yüksek kemik iliği plazma hücresi siklin D1 ekspresyonu</li><li>- Sitogenetik anomalileri</li></ul>	
<b>Diğer Faktörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kötü performans statüsü</li><li>- İkidenden fazla organ tutulumu</li><li>- Ürat düzeyinin artması</li><li>- Beta-2 mikroglobulin artışı</li><li>- Karaciğer tutulumu</li><li>- Renal tutulum (Kre CL &lt; 50ml/dk)</li><li>- Otonomik nöropati</li></ul>	

**Tablo-4: AL amiloidoz için Kardiyak biomarker evreleme sistemi**

<b>Biomarkerlar</b>		<b>Eşik Değerler</b>
<b>Troponin</b>	Troponin T (cTnT)	<0.035 mcg/L
	Troponin I (cTnI)	<0.1 mcg/L
	High sensitif troponin (h-s cTnT)	<77 ng/L
<b>Brain Natriüretik Peptid</b>	NT-ProBNP	<332 ng/L
	BNP	<100 ng/L
<b>Evre</b>	<b>Tanım</b>	<b>Median Sağkalım (ay)</b>
<b>Evre 1</b>	Hem Troponin hem de BNP eşik değerinin altında	26.4
<b>Evre 2</b>	Troponin veya BNP eşik değerinin üstünde	10.5
<b>Evre 3</b>	Hem Troponin hem de BNP eşik değerinin üstünde	3.5



Tanı anındaki serum serbest hafif zincir (FLC) konsantrasyonu genel sağkalımın bir göstergesi olarak belirlenmiştir (67). Kardiyak biyobelirteçleri içeren çok değişkenli bir analizde, Kumar ve arkadaşları, dFLC > 180 mg / l olan hastaların anlamlı olarak daha yüksek mortaliteye (HR 1.4, p = 0.01) sahip olduklarını saptadı (68). Kemik iliği plazma hücrelerinin yüzdesi, kemik iliği plazma hücresi siklin D ekspresyonu ve multipl miyelomda prognozu etkilediği bilinen sitogenetik anormalliklerin varlığı gibi diğer plazma hücre faktörlerinin de prognostik olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.

### **2.2.3.3: Primer Amiloidozun Yönetimi:**

AL amiloidozunun nadir olması nedeniyle, tedavi önerilerini temel alan, randomize kontrollü bir deneme verisi eksikliği vardır. Bu bölümde değerlendirilen fikirler temel olarak I ve II çalışmalarına, geriye dönük analizlere ve uzman görüşüne dayanmaktadır. Bu alanda iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu hastalığın karmaşıklığı ve nadirliği nedeniyle, AL amiloidoz tedavisinde tecrübesi olan uzman merkezlere yönlendirilmesi önerilir.

### **Yanıt Değerlendirilmesi:**

AL amiloidozunda sağkalım, patolojik immünoglobulin serbest hafif zincirinin hızlı bir şekilde azalmasına ve organların, özellikle kalbin, fonksiyonlarının stabilizasyonuna veya geri kazanılmasına bağlıdır. Organ fonksiyonundaki iyileşmelerin oluşması aylar alabilir, bu nedenle tedavi etkinliğinin başlangıç değerlendirmesi hematolojik yanıtın (HR) ölçülmesine dayanır.

İlgili FLC seviyelerinde mutlak düşüşlerin, tedavi stratejisine bakılmaksızın gelişmiş sağkalım ile korele olduğu gösterilmiştir (67).

Daha önceki çalışmalarda, ilgili FLC'de  $\geq$  %50 azalma ile sağkalım yararı gösterilse de, daha sonraki analizler, daha derin FLC yanıtları elde edildiğinde (% 90 dFLC azalması veya <40 mg / L'ye mutlak indirgeme) çok daha üstün sağkalım oranları bildirmiştir (69). Hematolojik ve organ yanıt (OR) kriterleri **Tablo-5'de**

**Tablo-5: Hematolojik ve Organ yanıt kriterleri:**

<b>Hematolojik Kriterler</b>	<b>Yanıt</b>	
Tam Yanıt (CR) Çok İyi Parsiyel Yanıt (VGPR) Parsiyel Yanıt (PR) Yanıt Yok (NR)  Progresyon	Negatif SPEP/IFE, UPEP/IFE, normal FLC oranı dFLC < 40 mg/L dFLC ' de %50'den fazla azalma dFLC'de %50'den az azalma  CR için: Monoklonal protein saptanması veya anormal serbest hafif zincir oranı PR için: serum veya idrar M proteininde %50'den fazla artış FLC düzeyinde herhangi bir zamanda %50'den fazla artış	
<b>Organ Kriterleri</b>	<b>Yanıt</b>	<b>Progresyon</b>
Kalp	NT-proBNP yanıtı (NT-proBNP'de %30 dan fazla azalma) veya NYHA sınıf yanıtı (NYHA sınıflaması 3-4 olan hastalarda en az 2 sınıf azalma)	NT-proBNP artışı (>%30 artış), veya Troponinde >%33 artış veya EF' de >%10 azalış
Böbrek	24-saatlik idrar protein kaçağında >%50 azalma. Kreatinin / kreatinin klirensinde bazal değere göre %25'den fazla kötüleşme olmaması	24-saatlik idrar protein kaçağında >%50 artış veya kreatinin / kreatinin klirensinde bazale göre > %25 kötüleşme
Karaciğer	Anormal ALP düzeyinde > %50 azalma Radyografik olarak karaciğer boyutunda 2 cm azalma	En düşük ALP düzeyine göre > %50 artış
Periferel Sinir Sistemi	Elektromiyogram sinir iletim hızındaki iyileşme	EMG veya sinir iletim hızı ile progresif nöropati

dFLC: serbest hafif zincir konsantrasyonundaki değişim, EF:ejeksiyon fraksiyonu, FLC:serbest hafif zincir konsantrasyonu, SPEP/IFE: serum protein elektroforezi/immünfiksasyon, UPEP/IFE: idrar protein elektroforezi/immünfiksasyon

#### 2.2.3.4: Primer Amiloidozda Tedavi:

AL amiloidoz tedavisinin amaçları üç maddede özetlenebilir: **1**-Monoklonal protein üretimini, daha fazla amiloid birikimini geciktirmek için derinden ve en kısa sürede azaltmak. **2**-Organ tutulumunun kapsamı ve derecesi ile ilgili olarak çeşitli ajanların beklenen toksisitelerini dikkate alarak terapiyi bireysel hastaya uyarlamak **3**-Yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak ve tedaviyle ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indiren organa özgü destekleyici bakım yapmak.

Genel olarak konuşursak, multipl miyelomda aktivite gösteren herhangi bir kemoterapi rejiminin AL amiloidozda etkili olması muhtemeldir. Oral melfalan ve prednisolon kullanan geleneksel yaklaşımlar mütevazı sağkalım yararı sağlar ve

melfalan - deksametazon kombinasyonunun yerini almıştır. Otolog kök hücre transplantasyonu ile birlikte yüksek doz melfalan (YDM / OKHT) yoğun şekilde çalışılmıştır ve tedaviye ilişkin önemli morbidite ve mortalite pahasına, uzun süreli genel sağkalım ile plazma hücresi klonunun daha hızlı kontrolünü sağladığı görülmektedir. Talidomid, lenalidomid ve bortezomib dahil miyelomda standart tedaviler olan immünomodülatör ajanlar ve proteazom inhibitörleri, hem başlangıç hem de relaps / refrakter olan hastalarda ümit verici sonuçlar vermektedir.

### **Melfalan:**

AL amiloidozunda melfalanın klinik çalışmaları ilk olarak 1978'de bildirilmiştir. Melfalan ve prednisolon (MP), prospektif randomize çalışmalarda plasebo veya kolşisine kıyasla hafif sağkalım iyileşmesiyle birlikte üstün hematolojik ve organ yanıtları gösterdi (70,71). AL amiloidozunda yüksek doz deksametazonun etkinliğinin tanınmasının ardından, melfalan-deksametazon rejimi (Mel-Dex) geliştirilmiştir. AL amiloidozunda konvansiyonel doz melfalan kullanımı ile ilgili ana çalışmalar **Tablo-6'de** gösterilmiştir. AL hastalarında oral melfalanın düzensiz absorpsiyon potansiyeli hakkındaki endişeler nedeniyle, bazı merkezler intravenöz uygulama kullanmıştır. Buna rağmen birçok merkez için halen melfalan-deksametazon tedavisi uygun bir birinci basamak rejimidir.

**Tablo-6: AL Amiloidozda major konvansiyonel doz melfalan çalışmaları:**

<b>Yazar</b>	<b>Tedavi</b>	<b>Çalışma Dizaynı</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>HR (CR) %</b>	<b>OR %</b>	<b>Median OS (ay)</b>	<b>TRM</b>	<b>Yorum</b>
Kyle 1997	MP - Kolşisin	RCT	220	28	17	18	-	Melfalan grubunda %5 Myelodisplazi
Palladini 2004,2007	Mel-Dex	Faz-2, tek merkez	46	67(33)	48	61.2	%4	
Jaccard 2007	Mel-Dex	Faz-3 RCT	50	52 (18)	34	57	0	
Mollee 2012	IV Mel-Dex	Faz-2, çok merkez	14	21 (7)	7	6.8	%50	
Lebovic 2008	Mel-Dex	Retrospektif, tek merkez	40	58 (13)	-	10.5	-	

HR: Hematolojik yanıt, CR: Tam yanıt, OR: organ yanıtı, OS: genel sağkalım, RCT: randomize kontrollü çalışma, TRM: tedavi ilişkili mortalite

## **Bortezomib:**

Ön veriler, bortezomib'in AL amiloidozunda en aktif ajan olduğunu göstermektedir. Bu ilaçla görülen yüksek yanıt oranlarının, klonal AL plazma hücrelerinin, proteazom inhibisyonunun etkilerine, özellikle toksik katlanmamış amiloidojenik hafif zincirlerin birikmesi ile indüklenen endoplazmik retikulum stresi nedeniyle duyarlılığına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (72). AL amiloidozunda bortezomibin ana çalışmaları **Tablo 7'de** özetlenmiştir.

Alkilleyici-bortezomib kombinasyonlarının (CVD), hem tedavi edilmemiş hem de tekrarlayan hastaları içeren son iki çalışma ile kanıtlandığı gibi daha yüksek yanıt oranları sağladığı görülüyor (73-74). Ek olarak, tedavi seçeneği ne olursa olsun, geleneksel olarak çok kötü bir şekilde ilerleyen kardiyak hastalığı olan hastalarda bu tedaviyle (CVD) çok daha iyi sağkalım oranları görülmekte (73).

Bortezomib bazlı kemoterapi rejimleri tedavi edilmemiş veya relaps / refrakter hastalığı olan hastalarda etkilidir. CVD gibi alkilleyici ajanları içeren kombinasyon rejimleri, monoterapiden daha yüksek cevap oranları üretmektedir ve özellikle YDM / OKHT için uygun olmayan hastalar için tercih edilen ön tedavi stratejisidir. Grade 3 periferik duyuşal nöropati, ağrılı nöropati veya önemli otonomik nöropatisi olan hastalarda Bortezomib'den kaçınılmalıdır. Otonomik semptomların kötüleşen nöropati durumunda erken doz modifikasyonu gerekir.

**Tablo-7: AL Amiloidozda major Bortezomib çalışmaları:**

<b>Yazar</b>	<b>Tedavi</b>	<b>Çalışma Dizaynı</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>HR (CR) %</b>	<b>OR %</b>	<b>Median OS (ay)</b>	<b>Yorum</b>
Kastritis 2010	VD	Retrospektif, çok merkezli	94	72 (25)	30		1 yıllık OS %76
Reece 2011	V	Prospektif Faz-1/2	52	67 (29)	44		1 yıllık OS %89
Mikhael 2012	CVD	Retrospektif, tek merkez	17	94 (71)	%50 (renal) %71 (kardiak)		
Venner 2012	CVD	Retrospektif, tek merkez	43	81 (42)	46		2 yıllık OS %98
Zonder 2009	MDV	Prospektif Faz-2	30	94 (63)	40		

### **Talidomide:**

Talidomid tek bir ajan olarak veya birkaç küçük tek merkezli denemede diğer ajanlarla kombinasyon halinde çalışılmıştır. Bu çalışmalar **Tablo 8'da** gösterilmiştir. Günlük 100 mg dozların üzerinde, semptomatik bradikardi, periferik ödem, döküntü ve bilişsel yan etkiler dahil olmak üzere ciddi tedavi sınırlayıcı toksisite gözlenmiştir. Zayıflatılmış doz talidomid, siklofosfamid ve düşük doz deksametazon (CTDa) ile kombinasyon halinde, kabul edilebilir toksisite ile en yüksek yanıt oranlarını oluşturuyor gibi görünmektedir (75). Mel-Dex ve CTDa 'nin retrospektif bir karşılaştırmasında, iki rejim arasında etkinlik açısından fark bulunmamıştır (76). Kümülatif nörotoksisite nedeniyle talidomidin koruma tedavisi olarak kullanılması önerilmez. Benzer şekilde, 3/4 derece periferik duyuşsal nöropati, ağrılı nöropati veya önemli otonomik nöropati hastalarında talidomid bazlı rejimlerden kaçınılmalıdır.

**Tablo-8: AL Amiloidozda major Talidomid çalışmaları:**

<b>Yazar</b>	<b>Tedavi</b>	<b>Çalışma Dizaynı</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>HR (CR) %</b>	<b>OR %</b>	<b>Median OS (ay)</b>
Palladini 2005	Tal-Dex	Faz 1-2	31	48 (19)	26	
Wechalekar 2007	CTD/CTDa	Faz-2	75	74 (21)	26	
Palladini 2009	MTD	Faz-2	22	36 (5)	18	5.3

HR: Hematolojik yanıt, CR: Tam yanıt, OR: organ yanıtı, OS: genel sağkalım, RCT: randomize kontrollü çalışma, TRM: tedavi ilişkili mortalite

### **Lenalidomide:**

Daha önceki çalışmalarda lenalidomid monoterapisinde görülen kötü sonuçlara rağmen, çift ve üçlü kombinasyonlardaki umut verici yanıtları **Tablo 9'da** gösterilmiştir. Deksametazon ile kombinasyon halinde 'miyelom' dozları (yani günlük 25 mg lenalidomide) kullanılan eski çalışmalarda % 40-50 civarında HR oranları gösterilmiştir ancak önemli hematolojik, böbrek ve cilt toksisitesi saptanmıştır (77). Daha sonra, bir faz I / II çalışmasında tolere edilen maksimum lenalidomide dozu 15 mg/gün olarak belirlenmiştir. Bu düşük dozu kullanarak, lenalidomid, siklofosfamid ve deksametazonun kombinasyonu ile yaklaşık %60 oranında hematolojik yanıt oranları bildirilmiştir (78).

Diğer yeni ajanların aksine, lenalidomid, AL hastalarında nöropatiyi indüklemiyor veya daha da şiddetlendirmiyor gibi görünmektedir; bu nedenle lenalidomid bazı rejimler, amiloid nöropatisi olan hastalar için özellikle uygundur. Son olarak, bazı gruplar lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda BNP ve NT-proBNP seviyelerinde tutarsız artışlar bildirmişlerdir.

**Tablo-9: AL Amiloidozda major Lenalidomid çalışmaları:**

<b>Yazar</b>	<b>Tedavi</b>	<b>Çalışma Dizaynı</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>HR (CR) %</b>	<b>OR %</b>	<b>Median OS (ay)</b>
Sanchorawala 2007	RD	Faz-2	34	47 (21)	21	
Dispenzieri 2007	RD	Faz-2	22	41 (5)	23	
Moreau 2010	MRD	Faz 1-2	26	58 (23)	50	
Kumar 2012	CRd	Faz-2	35	60 (11)	31	37.8
Kastritis 2012	RdC	Faz 1-2	37	55 (8)	22	17

HR: Hematolojik yanıt, CR: Tam yanıt, OR: organ yanıtı, OS: genel sağkalım, RCT: randomize kontrollü çalışma, TRM: tedavi ilişkili mortalite

#### **Pomalidomide:**

Pomalidomid, multipl miyelomda aktiviteye sahip üçüncü nesil bir immünomodülatör ajandır. Daha önce AL amiloid ile tedavi edilen hastalarda haftalık deksametazon ile kombinasyon halinde pomalidomidin kullanıldığı bir faz II çalışmasında 5/33 hastada OR, %48 hastada HR elde edilmiştir (79).

#### **Otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT):**

AL amiloidozu için otolog kök hücre nakli ile yüksek doz tedavisinin kullanımını destekleyen kanıtlar ilk olarak 1996'da ortaya çıkmıştır. Mevcut literatür tabanı, tek merkezli vaka serilerinden ve küçük faz II çalışmalarından elde edilen kanıtların çoğunluğu ile sınırlıdır. Daha önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlar standart melfalan bazlı kemoterapiyle karşılaştırıldığında sonuçlarda önemli iyileşmeler göstermiştir; toplam yanıt oranları %60 ve ortalama genel sağkalım 5 yıl civarında saptanmıştır (80). Bununla birlikte, tedaviyle ilişkili mortalite (TİM), miyelom

popülasyonunda gözlenenenden anlamlı derecede yüksektir ve rakamlar %20-40 arasında değişmektedir.

YDM / OKHT ve kemoterapiyi melfalan-deksametazon ile karşılaştıran bugüne kadar yapılan tek randomize çalışma 2007 yılında Jaccard ve arkadaşları tarafından yayınlandı (81). Her tedavi koluna 18-70 yaş arası yüz hasta randomize edildi. Bazal özellikler gruplar arasında benzerdi, hastaların yaklaşık %50'sinde kalp tutulumu vardı. Yapılan analizlerde, genel sağkalım Mel-Dex kolunda anlamlı olarak daha uzundu (56.9 ay - 22.2ay, p = 0.04). Yazarlar, YDM / OKHT ile elde edilen sonuçların Mel-Dex ile elde edilenlerden daha üstün olmadığı sonucuna varmıştır.

YDM / OKHT için seçim kriterleri kurumlar arasında değişmektedir ve fikir birliğine dayalı kurallar oluşturulamamıştır. Genel olarak, OKHT için yaş ve performans durumu gibi geleneksel uygunluk kriterleri, organ (özellikle kardiyak) tutulumu ve tedavi toksisitesine duyarlılık dahil olmak üzere amiloid spesifik faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir. YDM / OKHT için yaygın olarak kullanılan uygunluk kriterleri **Tablo 10'de** listelenmiştir. Kardiyak tutulum varlığı ve derecesi tedavi ilişkili mortaliteyi öngörmeye en önemli parametredir.

**Tablo-10: Otolog kök hücre nakli için yaygın olarak kullanılan uygunluk kriterleri:**

**Klinik Faktörler:**

- Yaş  $\leq$  65
- NYHA sınıf 1-2
- ECOG performans statüsü  $\leq$  2
- Sistolik kan basıncı  $\geq$  90 mmHg

**Organ Fonksiyonları:**

- cTnT  $<$  0.06 mcg/L veya cTnI  $<$  0.1 mcg/L
- BNP  $<$  300 ng/L
- GFR  $>$  50 ml/dk
- Bilirubin normal değer  $<$  1.5 katı

### **Destek Tedavisi:**

Amiloid ile ilişkili komplikasyonların dikkatli bir şekilde tıbbi tedavisi, hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve organ yanıtının elde edilmesi için kritik öneme sahiptir.

Diğer infiltratif kardiyomyopatilerde olduğu gibi, kardiyak amiloidoz, zamanla, anormal sistolik fonksiyona sahip restriktif kardiyomyopati oluşumuna ilerleyen diyastolik disfonksiyon ile karakterize edilir. Kardiyak amiloidozda destek bakımının temel dayanağı, loop diüretikler ve / veya spironolakton kullanılarak aşırı sıvı yükünün yönetimidir (82). Artan ortostatik hipotansiyon riski nedeniyle eşlik eden otonom nöropatili hastalarda dikkatli olunmalıdır. Aşırı diürez, böbrek amiloidozlu hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunu da artırabilir. Her ne kadar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kalp yetmezliğinin tedavisinde sıklıkla kullanılsa da, kardiyak amiloidozlu hastalar kan basıncını korumak için anjiyotensine güvenirler ve bu ajanların kullanımı şiddetli hipotansiyona neden olabilir (83). Benzer şekilde, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri, negatif inotropik etkileriyle ilişkili hipotansiyon ve senkop riski nedeniyle kontrendikedir.

Elektriksel yollar içindeki kardiyak amiloid birikimi sıklıkla tespit edilemeyen ve ani ölümlerle sonuçlanabilecek iletim bozukluklarına ve malign aritmilere neden olur. Kardiyak amiloidde, profilaktik antiaritmilerin kullanımını desteklemek için randomize bir çalışma verisi yoktur. Bununla birlikte bazı gruplar, Holter monitör takibinde ventriküler couplets veya sürekli olmayan ventriküler taşikardi tespit edilirse, bu anormalliklerin ani ölümlere neden olabilme ihtimali nedeniyle 200 mg / gün amiodaron tedavisini savunmaktadır (84). Bu tür hastalar ayrıca digoksinle karşı oldukça hassastır ve artan intrakardiyak ilaç konsantrasyonları ile sonuçlanan amiloid fibrilleri için yüksek dijitoksititeye bağlı olarak, terapötik konsantrasyonlarda bile hayati tehlike arz eden aritmi riski altındadır (83). Kalıcı kalp pili veya implante edilmiş defibrilatör kullanımı, tekrarlayan kardiyojenik senkop veya kompleks ventriküler aritmileri olan seçilmiş hastalarda yararlı olabilir (85).



Ortostatik hipotansiyonun altında yatan mekanizmalar, hem bozulmuş otonomik fonksiyon hem de kardiyak fonksiyon bozukluğu ile ilgilidir. Uygunsuz antihipertansif kullanımı ve diüretiklerden kaynaklanan dehidratasyon da katkıda bulunabilir. Primer adrenal yetmezliğe neden olan amiloid infiltrasyonu nadirdir, ancak hastalar Synaethen testi ile bu komplikasyon için taranmalıdır. Semptomatik ortostatik hipotansiyon için, alt ekstremitte kompresyon giysileri venöz dönüşü artırmak ve periferik ödemi azaltmada yardımcı olmak için kullanılabilir. Midodron, oral olarak kullanılan santral etkili alfa-adrenerjik agonist, tedavide kullanılabilir. Yan etkiler taşikardi, hipertansiyon ve huzursuzluktur. Fludrokortizon 100-200 mcg / gün kullanımı daha az etkilidir ve sıvı tutulumu nedeniyle genellikle kötü tolere edilir.

Gastrointestinal sistemin amiloid infiltrasyonu subklinik olabilir veya kilo kaybı, malabsorpsiyon veya gastrointestinal sistem kanaması ile ortaya çıkabilir. AL amiloidoz hastalarının %25 kadarının yetersiz beslendiği tahmin edilmektedir, bir çalışmada bazal vücut kitle indeksi <22 ve prealbüminin <200 mg / L'nin olumsuz prognoz ile ilişkili görüldüğü tespit edilmiştir (86). Bu hastalarda beslenme gereksinimlerinin tanımlanması ve ele alınması zordur ve uzman bir diyetisyenin takibi hastalara önerilmelidir.

Kabızlık ve ishal dahil olmak üzere motilite bozukluğu eşlik eden otonom nöropatiden kaynaklanabilir. Loperamid ve difenoksilat içeren oral antimotilite ajanlarını kullanan hiyerarşik bir yaklaşım sıklıkla gereklidir. Uzun etkili veya sürekli subkutan oktreotid, şiddetli diyare hastalarında ayaktan tedavi ortamında başarıyla kullanılmıştır.

Hepatik amiloidoz sıklıkla başlangıçta intrahepatik kolestazi yansıtan serum alkalin fosfatazında (ALP) asemptomatik bir yükselme ile kendini gösterir. Eğer tedavi edilmezse siroza ve portal hipertansiyona neden olabilir. AL karaciğer hastalığının destek tedavisi, diğer kronik karaciğer hastalıklarına benzer şekilde yapılmalıdır. Ursodeoksikolik asidin kullanımı, hepatic amiloidde bildirilmiştir ancak rolü henüz tanımlanmamıştır.

## 2.3: RENAL AMİLOİDOZ

Böbrek, çeşitli sistemik amiloidoz türlerinde en sık etkilenen organlardan biridir, serum kreatinin yükselmesi ve proteinüri sıklıkla ilk hastalık belirtisidir. Son dönem böbrek hastalığına ilerleyen böbrek fonksiyon bozukluğu, amiloidozla ilişkili böbrek hastalığı olan hastalar için tipiktir. Böbreği etkileyen sistemik amiloidoz tipleri **Tablo 11'de** gösterilmektedir.

Klinik olarak belirgin böbrek tutulumu, AL amiloidozlu hastaların %50-80'inde görülür (7). Kronik inflamatuvar süreçlerin tedavisinin gelişmesiyle birlikte AA amiloidozunun görülme sıklığı azalmaktadır. Bununla birlikte, AA amiloidozu olan hastaların hemen hepsinde böbrek tutulumu vardır (6). Böbrek, lokalize amiloidoz formları için sık rastlanan bir hedef organ değildir. Bununla birlikte, mesane dokusundaki klonal plazma hücreleri amiloidojenik hafif zincirler ürettiğinde idrar yollarında lokalize AL amiloidozu oluşabilir. Mikroskopik veya makroskopik hematüri mesanenin lokalize AL amiloidozunun sık görülen bir belirtisidir (87).

### 2.3.1: Renal Patoloji:

Amiloid, böbreğin herhangi bir yerinde birikebilir, ancak glomerüler değişiklikler tipik olarak baskındır. Işık mikroskobu ile amiloid, mezangium ve kapiller duvarlarda şekilsiz bir materyal olarak görülür. Mesangial hücrelerin sayısı artmaz, ancak amiloid birikintileri tarafından periferik olarak yer değiştirmiş görünebilir. Mesangial amiloid birikimi geniş olduğunda, glomerüler lezyon nodüllerdir ve diyabetik nefropati veya hafif zincir biriktirme hastalığına benzeyebilir (88).

Bununla birlikte, amiloid nodüller, hücre dışı matris malzemesinden ziyade proteinden oluştuğu için, onları diyabetik nefropati veya hafif zincir biriktirme hastalığı lezyonlarından ayırt etmeye yardımcı bir özellik olan Periyodik Asit-Schiff ile zayıf bir şekilde lekelenirler. Tübüler atrofi ve belirgin bir inflamatuvar infiltrat içermeyen interstisyel fibroz, tübülo-interstisyel amiloid birikimi ile ortaya çıkar ve yüksek dereceli proteinüri, tübüler epitel hücrelerinin vakumlanmasına neden olabilir. Kan damarlarının amiloid infiltrasyonu, glomerüler veya tübülointerstisyel birikim ile birlikte veya izole edilmiş bir histolojik bulgu olarak görülebilir. Renal

medullada izole edilen amiloid birikintileri, apo AI kalıtsal amiloidozu olan birçok hastada saptanan bir özelliktir ve AA amiloidozu olan bazı kişilerde tanımlanmıştır.

**Tablo-11: Sistemik amiloidozda böbrek tutulumu:**

<b>Hastalık</b>	<b>Amiloidojenik protein</b>	<b>Organ tutulumu</b>
AL Amiloidoz	Monoklonal immünglobulin hafif zincir veya fragmanı	Böbrek, kalp, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, otonomik veya periferik sinir sistemi, yumuşak doku, tiroid, adrenal bez
AH Amiloidoz	Monoklonal immünglobulin ağır zincir veya fragmanı	Bildirilen az sayıda vakada böbrek ağırlıklı
AA Amiloidoz	Serum amiloid A proteolitik fragmanı (AA)	Böbrek, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, otonomik sinir sistemi, tiroid, kalp
Transtiretin Amiloidoz (Hereditör)	Transtiretin	Periferik sinir sistemi, kalp, vitreus. Böbrek tutulumu daha nadir
Apolipoprotein AI Amiloidoz	Apolipoprotein AI	Böbrek, karaciğer, kalp, cilt, larinks
Apolipoprotein AII Amiloidoz	Apolipoprotein AII	Böbrek
Lizozim Amiloidoz	Lizozim	Böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem, dalak, lenf nodları, akciğer, tiroid, tükürük bezleri
Senil Sistemik Amiloidoz	Transtiretin (wild tipi)	Kalp, yumuşak doku
Dializ - ilişkili Amiloidoz	Beta-2 mikroglobulin	Osteoartiküler doku; daha nadiren gastrointestinal sistem, kan damarları, kalp

Kongo kırmızısı boyasının amiloid fibrilleri içerisine yerleştirilmesi, polarize ışık altında amiloid tanımlayıcı elma yeşili çift kırılmayı üretir. Kongo kırmızısı lekelenmesi çoğu dokunun histolojik değerlendirmesinin rutin bir parçası olmadığından, hastalıktan şüphelenilmedikçe amiloidoz tanısı kaçırılabilir.

Amiloidoz tipi, genellikle amiloidojenik proteinlere karşı yönlendirilmiş antikorlar kullanılarak immüno Floresans veya böbrek biyopsi dokusunun immünohistokimya çalışmalarından belirlenebilir. Kappa ve lambda hafif zincirleri için reaktivite, immün birikimlerinin monoklonal veya poliklonal olup olmadığını belirlemek için geniş bir endikasyon dizisi için yapılan böbrek biyopsileri üzerinde rutin olarak değerlendirilir. Bir hafif zincir izotipinin bu tür birikimlerdeki baskınlığı, monoklonal bir süreci belirtir ve Kongo kırmızısı ile birlikte AL amiloidozu için tanısaldır.

AL hastalığı olan çoğu hasta, serum, idrar veya kemik iliğinde monoklonal hafif zincir üretimi için kanıtlara sahip olacaktır; bununla birlikte, monoklonal protein tipik olarak kanda veya idrarda düşük konsantrasyonlarda mevcut olduğundan, doğrudan protein elektroforezinden ziyade immüno fiksasyon elektroforezi, tespiti için sıklıkla gereklidir. Serumdaki serbest hafif zincirlerin nefelometrik ölçümü, bir monoklonal proteinin varlığının araştırılmasında faydalıdır. Multipl miyelomun aksine, AL amiloidozundaki monoklonal protein, kappa izotipinden daha sık lambdadır.

AA proteinine karşı yöneltilmiş antikorlar da mevcuttur ve oldukça iyi bir spesifikliğe sahiptirler. Potasyum permanganat ile işlemden sonra Kongo kırmızısının boyanması kaybı, onu diğer türlerden ayıran bir AA amiloid özelliğidir (89). Fakat bu teknik, anti-AA antikorlarıyla immüno reaktivite kadar güvenilir değildir.

### **2.3.2: Renal Amiloidozun Klinik Belirtileri:**

Renal amiloidozlu hastaların çoğunda, 500 mg/günden az ile 30 g/gün arasında değişebilen proteinüri vardır. Üriner protein çoğunlukla albüminlerden oluşur ve birçok hasta, >3.5 g/gün idrar protein atılımı, hipoalbüminemi ve ödem olarak

tanımlanan tam nefrotik sendroma sahiptir. Nefrotik sendrom genellikle kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarında yükselmelere neden olan hiperlipidemi ile birlikte görülür. Şiddetli hipoalbuminemi ve diüretiklere dirençli anazarka ödem yaygındır. Sıvı elektrolit bozukluklarının yönetimi, böbrek amiloidozuna ek olarak kalp veya otonom sinir sistemi tutulumu olan hastalarda özellikle zor olabilir. Böbrek veya hemodinamik instabilite ile belirgin sodyum aviditesi, diüretiklerin etkinliğini ve tolere edilebilirliğini sınırlayabilir. Kronik böbrek hastalığının diğer nedenlerinden farklı olarak, böbrek amiloidozuna, intrarenal vaskülatürün infiltrasyonu belirgin bir özellik değilse, genellikle hipertansiyon eşlik etmez.

İmmüoglobulin hafif zincirlerinin aşırı üretimi olduğu herhangi bir hastalıkta olduğu gibi, AL amiloidozuna proksimal tübüler fonksiyon bozukluğu eşlik edebilir. Proksimal tübüler hücrelerin filtrelenmiş hafif zincirlerle zedelenmesi, tübüllerin glomerüler filtrattan glukoz, ürik asit, bikarbonat ve amino asitleri reabsorbe etme kapasitesini azaltır. Proksimal tübüler reabsorptif fonksiyondaki değişiklik, en kolay tespit edilebilir bulguları glukozüri ve metabolik asidoz olan Fanconi sendromuna neden olur. Olağandışı ancak iyi belgelenmiş bir renal amiloidoz bulgusu, toplayıcı kanal çevre dokusunda amiloid birikiminin neden olduğu nefrojenik diyabet insipitustur (90).

GFR düşüşünün hızı oldukça değişken olmasına rağmen, kademeli ancak ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı, yeni amiloid birikimi devam ederse, her tür renal amiloidoz tipi için neredeyse evrenseldir. Sistemik amiloidozu olan birçok hastada kırılğan hemodinamik durum, intravasküler hacimde veya kan basıncında nispeten küçük değişiklikler ile oluşabilecek böbrek fonksiyonunun akut kötüleşmesine yatkınlığı arttırır. Renal amiloidoz, intravenöz radyografik kontrast gibi nefrotoksik ajanlara duyarlılığı da artırabilir. Akut böbrek hasarı, yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre nakli ile AL amiloidoz tedavisi sırasında sık görülen bir komplikasyondur (91,92).

### **2.3.3: Renal Amiloidoz Tedavisi:**

Nefrotik sendromlu hastaların semptomatik tedavisi genellikle ödem oluşumunu önlemek için diyet sodyumu ve sıvı kısıtlamasını içerir. Amiloidoz ile ilişkili otonom

nöropatili hastalarda kompresyon çorapları damar içi sıvı hacminin korunmasına yardımcı olabilir ve böylece tuz kısıtlaması ve diüretiklerin tolere edilebilirliğini artırabilir. Benzer şekilde, midodrin gibi alfa-1 agonistleri kan basıncını iyileştirebilir ve diürez sağlayabilir. Furosemid, bumetanid veya torsemid gibi loop diüretiklerinin, nefrotik sendromla birlikte görülen belirgin sodyum aviditesi nedeniyle yüksek dozlarda uygulanması gerekir. Diüretik direnci şiddetli olduğunda, distal tübül içindeki sodyum emilimini engellemek için metolazon gibi bir tiazid diüretik ilavesi bir loop diüretik etkisini artırabilir. Diğer proteinürik böbrek hastalıklarında olduğu gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) proteinürü azaltabilir.

AL amiloidozuna bağlı böbrek hastalığı için, tedavinin en çarpıcı etkisi proteinürüde belirgin bir azalmadır. Bu başlangıçta YDM / OKHT ile tedavi edilen hastalarda gösterildi. AL amiloidozu ve böbrek tutulumu olan 65 hastadan oluşan bir çalışmada, tedaviden 12 ay sonra, tam bir hematolojik yanıt olanların %71'inde renal yanıt mevcuttu, kreatinin klirensinde %25'den fazla azalma olmadan proteinüri miktarı %50 oranında azalmıştı. Hematolojik cevap verenler arasında, 24 saatlik idrarda ortalama protein atılımı 9.6'dan 1.6 g'a düşmüştür. Buna karşılık, devam eden amiloidojenik hafif zincir üretimi olan hastaların sadece %11'i renal bir yanıtla sahipti (93). Bu deneyim, proteinürüdeki azalmanın hematolojik yanıtla bağlantılı olduğunu göstermiştir. İdrar protein atılımının tamamen normalleşmesi bazı hastalarda saptanmıştır, ancak çoğunda 150-500 mg / gün aralığında hafif proteinüri görülmeye devam eder.

AL amiloidoz için tedavilerin GFR üzerindeki etkisini, tedavi grupları arasında veya hematolojik yanıt verenler ile yanıt vermeyenler arasındaki farkları görmek için gereken uzun takip süresi nedeniyle değerlendirmek daha zordur.

Proteinürüdeki azalmalar, TNF reseptör antagonistleri veya romatoid artrit için siklofosamid gibi altta yatan enflamatuar durum için tedavi gören AA amiloidozlu hastalarda bildirilmiştir. Proteinüri azalmasının, SAA üretiminin baskılanmasından ve AA amiloid oluşumunda ortaya çıkan azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. AA amiloidinin inhibe edilmesinde ve böbrek fonksiyonunun azalmasının engellenmesi üzerine yararlı bir etki, heparan sülfat gruplarına yapısal benzerlik

gösteren küçük bir sülfonatlı molekül olan eprodisat ile elde edilen yeni deneyimle gösterilmiştir. Eprodisat, amiloidojenik öncü proteinin üretimini azaltarak etki etmez. Bileşik, AA amiloid fibrilleri ve glikozaminoglikanlar arasındaki amiloid fibril oluşumunu teşvik ettiği bilinen etkileşimleri ve dokudaki stabiliteyi engellemek için tasarlanmıştır (94,95).

Sistemik amiloidozlar için yeni tedavilerin gelişmesine rağmen, böbrek tutulumu olan birçok hasta, böbrek replasman tedavisinin başlamasına ihtiyaç olacak şekilde hastalığı ilerleyecektir. Hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi uygun seçeneklerdir, ancak spesifik hastalık belirtileri bir tipi tercih edilebilir kılar. Örneğin, şiddetli otonom nöropati veya kardiyomyopati hastalar, haftada üç hemodiyalizin gerektirdiği hızlı sıvı değişimlerini tolere etmekte zorlanırlar ve sürekli modalite olan periton diyalizi ile daha hemodinamik stabiliteye sahip olabilir.

Böbrek nakli, amiloidoz ile ilişkili seçilmiş son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalar için bir seçenektir (96). Allogreftte tekrarlayan hastalık olasılığının yüksek olması nedeniyle, transplantasyon yeni amiloid üretimini durduran tedavi görmüş olanlarla sınırlandırılmalıdır. Organ transplantasyonunun potansiyel yararlarını değerlendirirken, ekstra renal amiloid hastalığının kapsamı da dikkate alınmalıdır. Böbrek nakli uygulanması, hastalığın böbrekle sınırlı olması ve SDBY'ne ilerlemenin hızlı değil, uzun yıllar boyunca gerçekleşmesi durumunda makul olabilir. Amiloid üretiminin ortadan kaldırılmasından önce böbrek nakli geçirmiş olan hastalar için agresif tedavi düşünülmelidir.

#### **2.4: TEZİN AMACI**

Ülkemizde kronik inflamatuvar süreçlerde erken tanının ve farkındalığın artması, tedavi süreçlerinde başarının ve tedavi uyumunun artması nedeniyle, AA amiloidoz insidansında azalma ve AA/AL amiloidoz oranında değişim olduğu düşünülmektedir. Bu tezin amacı; İzmir ilinde son yıllarda renal biyopsi ile tanı alan AA ve AL amiloidoz oranlarının araştırılması ve sıklığında değişimin değerlendirilmesidir.

### **3-GEREÇ VE YÖNTEM:**

#### **3.1: Materyal Metod:**

Çalışmaya, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesinde 2004-2018 yılları arasında amiloidoz tanısı almış olan hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; tanının böbrek biyopsisi ile konulmuş olması, 18 yaş üstünde olması ve hastanın Nefroloji kliniğinde takip edilmiş olması olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise, böbrek biyopsisi yokluğunda tanı konulmuş olması, 18 yaş altında olması ve Nefroloji kliniğince takipli olmaması olarak belirlendi.

#### **3.2: İstatistiksel Analiz:**

İstatistik analizler SPSS Statistics 23 programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan parametrik verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde Student-t testi, normal dağılıma uymayan verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan Meier testi kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlılık sınırı kabul edildi.



#### 4-BULGULAR:

2004-2018 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, böbrek biyopsisi ile amiloidoz tanısı alan ve nefroloji kliniğince takipli 80 hasta çalışmaya alındı (21 kadın, 59 erkek). Çalışmaya alınan hastalar 2013 yılı öncesi (41), 2013 yılı ve sonrası (39) olarak iki farklı gruba ayrıldı. 2013 yılı öncesi 37 (%91) AA Amiloidoz, 4 AL (%9) amiloidoz tanılı hasta, 2013 ve sonrasında ise 29 (%76) AA amiloidoz, 10 AL (%24) amiloidoz tanılı olmak üzere toplamda 66 AA amiloidoz, 14 AL amiloidoz tanılı hasta saptandı.

Hastaların ortalama yaşı 50.5 olarak görüldü. Tanı anında ortalama kreatinin düzeyleri 1.01 mg/dL olarak saptandı. Tanı anında 29 hastada akut böbrek yetmezliği saptandı, 46 hastada kronik böbrek yetmezliği gelişti. En son görülen ortalama kreatinin değerleri 1.74 mg/dL olarak görüldü. Toplam 22 hastada kalıcı veya geçici hemodiyaliz öyküsü saptandı.

Tanı anında 78 hastada proteinüri mevcuttu. 64 hastada nefrotik, 10 hastada ise subnefrotik düzeylerde proteinüri olduğu belirlendi. Tanı anında ortalama proteinüri düzeyleri 7.7 gr/gün saptandı. Tanı anında yapılan tam idrar tetkikinde, 30 hastada eritrositüri, 35 hastada lökositüri ve 21 hastada idrar sediment anomalisi saptandı. Hastaların 5'inde diabet, 19'unda hipertansiyon tanısı mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri **Tablo-12'de** değerlendirildi.

AA amiloidoz tanısı alan 66 hasta kronik inflamasyon yönünden değerlendirildiğinde; 19 hastada FMF, 7 hastada pulmoner hastalık (6 tbc, 1 bronşiektazi), 4 hastada ankilozan spondilit, 3 hastada Crohn hastalığı, 2 hastada undiferansiye artrit, 1 hastada ülseratif kolit, 1 hastada sistemik skleroz saptandı, 29 hastada kronik inflamasyona neden olan etyoloji bulunamadı.

**Tablo-12: Hastaların demografik özellikleri**

Özellikler	Hasta Grubu (n=80) (%)
Yaş	50.58
Cinsiyet	
- Kadın	21 (%26,25)
- Erkek	59 (%73,75)
Tanı tipi	
- AA Amiloidoz	66 (%82.25)
- AL Amiloidoz	14 (%17,75)
Eritrositüri	30 (%37,5)
Lökositüri	35 (%43,75)
Proteinüri	78 (%97,5)
Nefrotik Proteinüri	64 (%80)
Subnefrotik Proteinüri	10 (%12.5)
Proteinüri Düzeyi (gr/gün)	7.72 gr/gün
Diabet	5 (%6,25)
Hipertansiyon	19 (%23,75)
Akut Böbrek Yetmezliği	29 (%36,25)
Kronik Böbrek Yetmezliği	46 (%57.5)
Hemodiyaliz	22 (%27,5)
Tanı Kreatinin (mg/dL)	1.01 mg/dL
Son Kreatinin (mg/dL)	1.74 mg/dL
Ölüm	33 (%41.25)

AA amiloidoz tanısı alan 66 hastadan 17'si kadın, 49'u erkekti. AA amiloidozda ortalama tanı yaşı 48.2 saptandı. 2013 yılı öncesi 37 hasta, 2013 yılı sonrası 29 hasta AA amiloidoz tanı aldı. Hastaların tanı anında ortalama kreatinin düzeyleri 0.97 mg/dL, son değerlendirme anında ortalama kreatinin düzeyleri 1.74 mg/dL saptandı. Tanı anında 64 hastada (%97.5) proteinüri görülmüş olup, 54 hastada (%81) proteinüri nefrotik düzeydeydi. Tanı anında ortalama 24 saatlik idrar protein düzeyleri 7.38 gr/gün saptandı. Tanı anında bakılan tam idrar tetkikinde, 30 hastada lökositüri (%45), 28 hastada eritrositüri (%42) saptandı. Tanı anında 4 hastada diabet (%6), 16 hastada hipertansiyon (%24) tanısı mevcuttu. 22 hasta takip sırasında hayatını kaybetti (%33). Ortalama sağkalım 148 ay olarak saptandı.

AL amiloidoz tanısı alan 14 hastadan 4'ü kadın, 10'u erkekti. AL amiloidozda ortalama tanı yaşı 61.8 olarak saptandı. 2013 yılı öncesi 4, 2013 yılı sonrası 10 hasta AL amiloidoz tanısı aldı. Hastaların tanı anında ortalama kreatinin düzeyleri 1.13 mg/dL, son değerlendirme anında ortalama kreatinin düzeyleri 1.73 mg/dL saptandı. Tanı anında tüm hastalarda proteinüri mevcut olup; 12 hastada (%86) proteinüri nefrotik düzeyde saptandı. Tanı anında ortalama 24 saat idrar protein düzeyleri 10.1

gr/gün saptandı. Tanı anında bakılan tam idrar tetkikinde, 5 hastada lökositüri (%35), 2 hastada eritrositüri (%14) saptandı. Tanı anında 1 hastada diabet (%7), 3 hastada hipertansiyon (%21) tanısı mevcuttu. 11 hasta (%78) takip sırasında hayatını kaybetti. Ortalama sağkalım 19 ay olarak saptandı. Hastaların AA/AL amiloidoza göre karşılaştırmalı demografik verileri **Tablo-13'de** gösterildi.

**Tablo-13: AA/AL Amiloidoza göre demografik veriler:**

Özellik	AA Amiloidoz	AL amiloidoz	p
Yaş	48,2	61,8	<b>0.008</b>
Cinsiyet			
- Kadın	17 (%25)	4 (%28)	1
- Erkek	49 (%75)	10 (72)	
Eritrositüri	28 (%42)	2 (%14)	0.068
Lökositüri	30 (%45)	5 (%35)	0.565
Proteinüri	64 (%97,5)	14 (%100)	1
Nefrotik Proteinüri	54 (%81)	12(%86)	0.723
Proteinüri Düzeyi	7.38 gr/gün	10,1 gr/gün	0.335
Diabet	4 (%6)	1(%7)	1
Hipertansiyon	16 (%24)	3 (%21)	1
Akut Böbrek Yetmezliği	24 (%36)	5 (%35)	1
Kronik Böbrek Yetmezliği	38 (%57)	8 (%57)	1
Tanı Kreatinin	0.97 mg/dL	1.13 mg/dL	0.32
Son Kreatinin	1.74 mg/dL	1.73 mg/dL	0.879
Ölüm	22 (%33)	11 (%78)	<b>0.002</b>
Ortalama sağkalım (ay)	148	19	<b>0.005</b>
Tanı Tarihi			
- 2013 öncesi	37 ( %91)	4 (%9)	0.062
- 2013 ve sonrası	29 (%74)	10 (%26)	

## 5-TARTIŞMA

Çalışmamızda, 2013 yılı sonrası AL amiloidoz sıklığında, AA amiloidoza göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (**p: 0.062**), sayısal olarak anlamlı düzeyde artış olduğu gösterildi (2013 öncesi AL %10, 2013 sonrası AL %25). Çalışmaya alınan AL amiloidoz tanılı hastalarda, AA amiloidoz tanılı hastalara oranla tanı yaşı daha ileri (sırasıyla; 61.8, 48.2. **p:0.008**) ve mortalite daha yüksek saptandı (sırasıyla; %78, %33. **p:0.02** ). Bu bulguların daha önce amiloidoz ile ilgili yapılan literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür (**6,45,55**). Yaş ve mortalite dışında kalan demografik özellikler açısından değerlendirildiğinde ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Gelişmekte olan ülkelerde, AA amiloidoza neden olan hastalıkların başında romatizmal hastalıklar gelmekte olup, en önde gelen sebep romatoid artritir. İsviçre’de yapılan bir çalışmada renal patoloji ile AA amiloidoz tanısı alan 68 hasta değerlendirildiğinde, en sık saptanan etyoloji 15 hasta (%22) ile romatoid artritir (**44**). Lachmann ve arkadaşları tarafından İngiltere’de yapılan bir çalışmada ise; AA amiloidoz tanısı alan 374 hasta değerlendirilmiş ve en sık etyoloji olarak kronik inflamatuvar artrit (224 hasta %60) saptanmış olup, artritlerden de 123 hasta (%33) ile en sık romatoid artrit saptanmıştır (**6**). Akdenize komşuluğu olan ülkelerde ise FMF diğer bölgelere göre çok daha sık görülmekte olup, AA amiloidoz için büyük bir risk oluşturduğu düşünülmektedir. Bu ülkelerde AA amiloidozda en sık etyoloji olarak FMF saptanmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, AA amiloidoz etyolojisinde %73 oranında FMF primer hastalık olarak saptanmıştı (**97**). Yine ülkemizde, 59 AA amiloidoz tanılı hastadan yapılan bir başka çalışmada da AA amiloidoz etyolojisinde en sık FMF (%30.3) saptanmıştı (**9**). Önal ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise ülkemizde renal biyopsi ile tanı almış AA amiloidoz sıklığı 2000’li yıllardan sonra ciddi oranda azalma göstermekteydi (**98**). Bizim çalışmamızda da AA amiloidoz tanılı hastalarda etyolojik olarak en sık FMF (19 hasta %28) saptanmış olup, diğer çalışmalar ile benzerdir.

Hem AA amiloidozda hem de AL amiloidozda böbrek tutulumu önemli bir prognostik göstergedir ve tanı anında çoğu hastada nefrotik düzeyde proteinüri saptanmaktadır. İngiltere’de yapılan bir çalışmada, AA amiloidoz tanılı hastaların % 97’sinde tanı anında 500 mg/gün üzerinde proteinüri saptanmış ve ortalama proteinüri düzeyleri 3.9 gr/gün saptanmış (6). İspanya’da yapılan retrospektif bir çalışmada, tanı anında ortalama proteinüri düzeyleri AA amiloidoz tanılı hastalarda 7.3 gr/gün, AL amiloidoz tanılı hastalarda 6.03 gr/gün saptanmış (27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise amiloidoz tanısı alan hastalar retrospektif incelenmiş ve ortalama proteinüri düzeyleri AA amiloidoz tanılı hastalarda 4.3 gr/gün, AL amiloidoz tanılı hastalarda 2.7gr/gün saptanmış (102). Bizim çalışmamızda tanı anında 64 hastada (%80) nefrotik düzeyde proteinüri, 10 hastada (%12.5) subnefrotik düzeyde proteinüri saptanmış olup tanı anında ortalama proteinüri düzeyleri AA amiloidozda 7.38 gr/gün, AL amiloidozda 10.1 gr/gün saptandı.

İtalyan Nefroloji Birliği renal immünopatoloji grubunun yapmış olduğu bir çalışmada, renal biyopsi ile amiloidoz tanısı alan 373 hastanın %63.5’inde AL amiloidoz, %27.8’inde AA amiloidoz saptanmış (99). Fransa’da Cazalets ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 1995-1999 yılları arasında renal biyopsi ile amiloidoz tanısı almış 43 hasta değerlendirilmiş ve 20 hastada AL amiloidoz (%46.5), 7 hastada AA amiloidoz (%16.3) saptanmış olup 16 hastada tiplendirme yapılamamış (100).

Almanya’da 231 hasta ile yapılan bir başka çalışmada AL amiloidoz sıklığı (%53.2) AA amiloidoza (%40.3) göre daha yüksek saptanmış (101). 2013 yılında İngiltere’de yapılan bir çalışmada yeni tanı alan amiloidoz olgularının %65’i AL amiloidoz, %18’i AA amiloidoz tanısı almış (8). 2012 yılında İsveç’te yapılan bir başka çalışmada da AL amiloidoz (3.2/ 8 milyon) insidansı AA amiloidoza (2/ 8 milyon) göre daha yüksek saptanmış (103). Gelişmiş ülkelerde yapılan tüm çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde AL amiloidoz sıklığının AA amiloidoza göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Gelişmekte olan ülkelerde, bu konuda çalışmalar çok daha sınırlı olarak bulunmaktadır. Çin’de 1983-2010 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan 5844 hasta incelendiğinde, bunların %0,68’inde amiloidoz (18 AL, 22 AA) saptanmıştır **(104)**. Mısır’da yapılan bir çalışmada, böbrek biyopsisi yapılan hastaların % 2,5’inde amiloidoz (32 AA, 8 AL) bulunmuştur **(105)**. Gelişmekte olan ülkelerde kronik enfeksiyonların sıklığının daha yüksek olması, kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisi konusunda eksiklikler gibi nedenlerle, hala AA amiloidoz sıklığı gelişmiş ülkelere oranla çok daha yüksektir. Ülkemizde AA amiloidoz sıklığında azalma, AL/AA amiloidoz oranında AL amiloidoz lehine artış olduğu düşünülmektedir ve çalışmamızdaki veriler de bu hipotezi desteklemektedir. AA amiloidoz sıklığında azalmayı açıklamaya yönelik en önemli hipotez, başta FMF olmak üzere kronik inflamasyona ve amiloid proteinlerinin oluşumuna neden olan hastalıklara yönelik farkındalığın artmasıyla erken tanı ve tedavi oranlarının yükselmesidir.

Bergesio ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, AA amiloidozda median sağkalım 79 ay, AL amiloidozda 37 ay olarak saptanmış. Aynı çalışmada mortalite oranları, AL amiloidozda %62.1, AA amiloidozda %24.3 saptanmış **(99)**. Pinney ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise AL amiloidozda mortalite %79 olarak saptanmış **(8)**. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde AL amiloidozda mortalitenin, AA amiloidoza göre daha yüksek (sırasıyla; %78, %33. **p:0.002**) ortalama sağkalımın daha düşük (sırasıyla; 19 ay,148 ay. **p: 0.005**) olduğu saptandı.

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak hasta sayılarının azlığı ve sadece renal biyopsi ile tanı alan hastaların çalışmaya dahil edilmesi gösterilebilir. Ülkemizde amiloidoz tanısı sırasında, öncelikli olarak daha az invaziv biyopsi yöntemleri (rektal, subkutan yağ dokusu) tercih edilmektedir. Bu nedenle renal biyopsi ile amiloidoz tanısı alan hasta sayılarımız daha az sayıda olmaktadır. Diğer biyopsi yöntemleriyle tanı alan hastaların da çalışmaya dahil edildiği bir çalışma dizayn edilmesi durumunda, AA amiloidoz insidansında azalmanın ve AL/AA amiloidoz oranında AL amiloidoz lehine değişimin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde görülebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; ülkemizde başta FMF olmak üzere kronik inflamasyona neden olan hastalıklara yönelik farkındalığın ve etkili tedavinin artması, kronik enfeksiyonların (TBC, bronşiektezi) önlenmesi gibi nedenlerle AA amiloidoz insidansında azalma ve AL/AA amiloidoz oranında gelişmiş olan ülkelerde olduğu gibi AL amiloidoz lehine değişim olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ki veriler sayısal olarak bu hipotezi desteklemekte fakat hasta sayılarının azlığı nedeniyle bu durum istatistiksel olarak anlamlı görünmemektedir. Bu konuda hasta sayılarının daha yüksek olduğu, renal biyopsi dışında tanı alan hastaların da dahil edildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## **KAYNAKLAR**

- 1- Baker KR, Rice L. The Amyloidoses: Clinical features, diagnosis and treatment. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2012;8(3):3–7
- 2-Virchow VR. Ueber einem Gehirn and Roeckenmark des Menschen auf Gefundene Substanz mit chemischen reaction der Cellulose. *Virchows Arch Pathol Anat* 1854;6:135-8.
- 3-Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010;17:101-104
- 4- Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: Basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly* 2012;142:1-8
- 5- Simons JP, Al-Shawi R, Ellmerich S, et al. Pathogenetic mechanisms of amyloid A amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(40):16115–16120
- 6- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356(23): 2361-71.
- 7- Obici L, Perfetti V, Palladini G, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005;1753:11–22.
- 8-Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013;161:525–532.
- 9-Paydas S. Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrol* 1999;31(5):619-31.
- 10- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349:583–96.
- 11- Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007;14:179–83.



- 12- Dobson CM. Protein folding and misfolding. *Nature* 2003;426:884–90.
- 13- Relini A, Rolandi R, Bolognesi M, et al. Ultrastructural organization of ex vivo amyloid fibrils formed by the apolipoprotein A-I Leu174Ser variant: an atomic force microscopy study. *Biochim Biophys Acta* 2004;1690:33–41.
- 14- Merlini G, Bellotti V. Lysozyme: a paradigmatic molecule for the investigation of protein structure, function and misfolding. *Clin Chim Acta* 2005;357:168–72.
- 15- Wetzel R. Domain stability in immunoglobulin light chain deposition disorders. *Adv Protein Chem.* 1997;50:183–242.
- 16- Davis DP, Gallo G, Vogen SM, et al. Both the environment and somatic mutations govern the aggregation pathway of pathogenic immunoglobulin light chain. *J Mol Biol.* 2001;313:1021–34.
- 17- Sitia R, Braakman I. Quality control in the endoplasmic reticulum protein factory. *Nature* 2003;426:891–4.
- 18- Sorgjerd K, Ghafouri B, Jonsson BH, et al. Retention of misfolded mutant transthyretin by the chaperone BiP/GRP78 mitigates amyloidogenesis. *J Mol Biol.* 2006;356:469–82.
- 19- Sekijima Y, Wiseman RL, Matteson J, et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 2005;121:73–85.
- 20- Hamazaki H. Ca(2+)-dependent binding of human serum amyloid P component to Alzheimer's beta-amyloid peptide. *J Biol Chem.* 1995;270:10392–4.
- 21- Gallo G, Wisniewski T, Choi-Miura NH, et al. Potential role of apolipoprotein-E in fibrillogenesis. *Am J Pathol.* 1994;145:526–30.
- 22- Ohashi K, Kawai R, Hara M, et al. Increased matrix metalloproteinases as possible cause of ossearticular tissue destruction in long-term haemodialysis and beta 2-microglobulin amyloidosis. *Virchows Arch.* 1996;428:37–46.

- 23- Ancsin JB. Amyloidogenesis: historical and modern observations point to heparan sulfate proteoglycans as a major culprit. *Amyloid* 2003;10:67–79
- 24- Kisilevsky R. Review: amyloidogenesis-unquestioned answers and unanswered questions. *J Struct Biol.* 2000;130:99–108.
- 25- Goldsbury C, Kistler J, Aebi U, et al. Watching amyloid fibrils grow by time-lapse atomic force microscopy. *J Mol Biol.* 1999;285:33–9.
- 26- Meng X, Fink AL, Uversky VN. The effect of membranes on the in vitro fibrillation of an amyloidogenic light-chain variable-domain SMA. *J Mol Biol.* 2008;381:989–99.
- 27- Panizo N, Rivera F, Lopez-Gomez JM, et al. Decreasing incidence of AA amyloidosis in Spain. *Eur J Clin Invest* 2013; 43 (8): 767–773
- 28- Mody G, Bowen R, Meyers OL. Amyloidosis at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1984;66(2):47–9.
- 29- Berg AM, Troxler RF, Grillone G, et al. Localized amyloidosis of the larynx: evidence for light chain composition. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102(11):884–9.
- 30- Paccalin M, Hachula E, Caalet C, et al. Localized amyloidosis: a survey of 35 French cases. *Amyloid* 2005;12(4):239–45.
- 31- Lin PY, Kao SC, Hsueh KF, et al. Localized amyloidosis of the cornea secondary to trichiasis: clinical course and pathogenesis. *Cornea* 2003;22(5):491–94.
- 32- Krishnan J, Chu WS, Elrod JP, Frizzera G. Tumoral presentation of amyloidosis (amyloidomas) in soft tissues. A report of 14 cases. *Am J Clin Pathol.* 1993;100(2):135–44.
- 33- Looi LM. The pattern of amyloidosis in Malaysia. *Malays J Pathol.* 1994;16(1):11–13.

- 34- Munichor M, Cohen H, Kerner H, et al. Localized amyloidosis in nasopharyngeal carcinoma diagnosed by fine needle aspiration and electron microscopy. A case report. *Acta Cytol.* 2000;44(4):673–8.
- 35- Setoguchi M, Hoshii Y, Kawano H, Ishihira T. Analysis of plasma cell clonality in localized AL amyloidosis. *Amyloid* 2000;7(1):41–5.
- 36- Parmelee DC, Titani K, Ericsson LH, et al. Amino acid sequence of amyloid-related apoprotein (apoSAA<sub>1</sub>) from human high density lipoprotein. *Biochemistry.* 1982;21:3298–303
- 37- Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol.* 2000;7: 64–69.
- 38- Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, et al. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem.* 1998;35:745–53.
- 39-de Beer FC, Mallya RK, Fagan EA, et al. Serum amyloid A protein (SAA) concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet.* 1982;ii:231–34.
- 40-Faulkes DJ, Betts JC, Woo P. Characterization of five human serum amyloid A<sub>1</sub> alleles. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest.* 1994;1:255–62.
- 41- Booth DR, Booth SE, Gillmore JD, et al. SAA<sub>1</sub> alleles as risk factors in reactive systemic AA amyloidosis. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest.* 1998;5:262–65.
- 42-Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nation-wide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology.* 1999;38:499–503.

- 43- Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, et al. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol*. 1999;18:122–23
- 44- Hopfer H, Wiech T, Mihatsch M: Renal amyloidosis revisited: Amyloid distribution, dynamics and biochemical type. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2877–2884
- 45- Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:1–11.
- 46- Buck FS, Koss MN, Sherrod AE, et al. Ethnic distribution of amyloidosis: an autopsy study. *Mod Pathol*. 1989;2:372–77.
- 47- Luke RG, Allison ME, Davidson JF, Duguid WP. Hyperkalemia and renal tubular acidosis due to renal amyloidosis. *Ann Intern Med*. 1969;70:1211–17.
- 48- Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001;358:24–29.
- 49- Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine*. 1991;70:246–56.
- 50- Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol*. 2006;142(12):1591–97.
- 51- Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood*. 2000;95:56–61.
- 52- Sengul S, Arat Z, Ozdemir FN. Renal amyloidosis is associated with increased mortality in hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2004;28:846–52.
- 53- UK Renal Registry Report. 2003. UK Renal Registry, Bristol.

- 54- Sherif AM, Refaie AF, Sobh MA, et al. Long- term outcome of live donor kidney transplantation for renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:370–75.
- 55- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol.* 1995;32:45–59.
- 56- Hawkins PN. Studies with radiolabelled serum amyloid P component provide evidence for turnover and regression of amyloid deposits in vivo. *Clin Sci.* 1994;87:289–95.
- 57- Gertz MA, Dispenzieri A: Amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 13:1211–1220, 1999
- 58- Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T , et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012; 119(2): 488-93
- 59- Arbustini E, Verga L, Concardi M, et al. Electron and immuno- electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2002; 9(2): 108-14.
- 60- Vrana JA, Gamez J.D, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114(24): 4957-9.
- 61- Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C, et al. Hyperdiploidy is less frequent in AL amyloidosis compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance and inversely associated with translocation t(11;14). *Blood* 2011; 117: 3809-15.
- 62- Maceira AM, Joshi J, Prasad SK,, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 186-93.

- 63- Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Piers DA, *et al.* Diagnostic performance of 123I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med* 2006; 119: 355 e15-24.
- 64- Kastritis E, Dimopoulos MA. Prognosis and risk assessment in AL amyloidosis--state of the art. *Amyloid* 2011; 18 Suppl 1: 84-86
- 65- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, *et al.* Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751-57.
- 66- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, *et al.* Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 1881-87.
- 67- Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA, *et al.* Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107: 3378-83.
- 68- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, *et al.* Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30: 989-95.
- 69- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, *et al.* Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. *Am J Hematol* 2011; 86: 251-55.
- 70- Kyle RA, Greipp PR. Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan and prednisone versus placebo. *Blood* 1978; 52: 818-27.
- 71- Kyle RA, Greipp PR, Garton JP, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis. Comparison of melphalan/prednisone versus colchicine. *Am J Med* 1985; 79: 708-16.

- 72- Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica* 2007; 92: 1302-07.
- 73-Venner CP, Lane T, Foard D, *et al.* Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012; 119: 4387-90.
- 74- Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, *et al.* Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 4391-94.
- 75- Wechalekar AD, Goodman HJB, Lachmann HJ, *et al.* Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 457-64.
- 76- Gibbs SDJ, Gillmore J, Sattianayagam PT, *et al.* In AL amyloidosis, both oral melphalan and dexamethasone (Mel-Dex) and risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) have similar efficacy as upfront treatment (abstract). *Blood* 2009; 114: Abstract 745.
- 77- Sanchorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, *et al.* Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: 492-96.
- 78- Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK *et al.* Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood* 2012; 119: 4860-67.
- 79- Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, *et al.* The activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *Blood* 2012; 119:5397-5404.
- 80- Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2008; 140: 365-77.

- 81 Jaccard A, Moreau P, Leblond V, *et al.* High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083- 93.
- 82- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Therapy for immunoglobulin light chain amyloidosis: the new and the old. *Blood Rev* 2004; 18: 17-37.
- 83- Kapoor P, Thenappan T, Singh E, *et al.* Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am J Med* 2004; 124: 1006-15.
- 84- Palladini G, Perfetti V, Obici L, *et al.* Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936-3
- 85- Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, *et al.* Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008; 5: 235-40.
- 86- Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, *et al.* Nutritional status of outpatients with systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis 1. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 350-54.
- 87- Merrimen JL, Alkudair WK, Gupta R. Localized amyloidosis of the urinary tract: case series of nine patients. *Urology*. 2006;67:904–9.
- 88- Nakamoto Y, Hamanaka S, Akihama T, *et al.* Renal involvement patterns of amyloid nephropathy: a comparison with diabetic nephropathy. *Clin Nephrol*. 1984;22:188–94.
- 89- Looi LM. An investigation of the protein components of amyloid using immunoperoxidase and permanganate methods on tissue sections. *Pathology* 1986;18:137–40.
- 90- Asmundsson P, Snaedal J. Persistent water diuresis in renal amyloidosis. A case report. *Scand J Urol Nephrol*. 1981;15:77–9.



- 91- Fadia A, Casserly LF, Sanchorawala V, et al. Incidence and outcome of acute renal failure complicating autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Kidney Int.* 2003;63:1868–73.
- 92- Leung N, Slezak JM, Bergstralh EJ, et al. Acute renal insufficiency after high-dose melphalan in patients with primary systemic amyloidosis during stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:102–11.
- 93- Dember LM, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Effect of dose-intensive intravenous melphalan and autologous blood stem-cell transplantation on AL amyloidosis-associated renal disease. *Ann Int Med.* 2001;134:746–53.
- 94- Kisilevsky R, Lemieux LJ, Fraser PE, et al. Arresting amyloidosis in vivo using small-molecule anionic sulphonates or sulphates: implications for Alzheimer's disease. *Nat Med.* 1995;1:143–8.
- 95- Kisilevsky R. The relation of proteoglycans, serum amyloid P and apo E to amyloidosis current status, 2000. *Amyloid* 2000;7:23–5.
- 96- Casserly LF, Fadia A, Sanchorawala V, et al. High-dose intravenous melphalan with autologous stem cell transplantation in AL amyloidosis-associated end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63:1051–7.
- 97- Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1721
- 98- Akse-Onal V, Sag E, Ozen S, et al. Decrease in the rate of [28] secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur J Pediatr.* 2010;169:971–974.
- 99- Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:941–51.

- 100- Cazalets C, Cador B, Mauduit N, et al. Epidemiologic description of amyloidosis diagnosed at the University Hospital of Rennes from 1995 to 1999. *Rev Med Interne* 2003;24:424–30.
- 101- von Hutten H, Mihatsch M, Lobeck H, et al. Prevalence and origin of amyloid in kidney biopsies. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1198–205.
- 102- Ayar Y, Ersoy A, Yıldız A, et al. Böbrek tutulumlu amiloidoz olgularının değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi. *Turk Neph Dial Transpl* 2015; 24 (1): 68-73
- 103- Hemminki K, Li X, Försti A, et al. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* 2012;12:974.
- 104- Tsai SF, Wen MC, Cheng CH, et al. Clinical features of renal amyloidosis: An analysis of 40 patients in a 28-year follow-up. *Intern Med* 2011;50:2511-2517
- 105- Abdallah E, Waked E: Incidence and clinical outcome of renal amyloidosis: A retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(5):950-958