

T. C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

T Ü R K İ Y E  
B İ L İ M S E L v e T İ K N İ E  
A R A Ş T I R M A K U R U M U  
K Ü T Ü P H A N E S İ

ÇUKUROVA BÖLGESİNDE GÖRÜLEN AMİLOİDOSİS  
OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. İ.FİKRİ BAŞLAMIŞLI

60662

ADANA — 1987

OKSEKÖRERİM  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

## İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No.

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL ve METOD.....	25
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	39
ÖZET.....	46
KAYNAKLAR.....	48

## G İ R İ Ő

Amiloidosis, fibril yapısında bir protein olan "amiloid" maddesinin vücudun çeşitli organlarında hücre dışı olarak birikimi ve normal dokunun işlevini bozması ile karakterize bir hastalıktır. Bazen lokal olarak tek bir yerde toplanıp hiçbir klinik bulgu vermeyebildiği gibi, bazende bir veya daha fazla organın fonksiyonunu bozarak çok ağır klinik tablolara yol açabilir. Bu olgular bizim toplumumuzda genellikle böbrek fonksiyon bozuklukları nedeniyle kliniklere başvururlar ve Nefroloji Kliniklerinde önemli bir yer işgal ederler. Hele bizim toplumumuzda sosyoekonomik düzeyin yetersiz olması nedeniyle tüberküloz ve benzeri kronik infeksiyon hastalıklarının, yine amiloidozisin önemli bir nedeni olan Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) olgularının sık görülmesi bu hastalığın önemini dahada arttırmaktadır.

Amiloidozisin nedenleri ve doğal gelişimi henüz tam anlaşılamamakla birlikte, bu konuda eskiden beri çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar sürmektedir. Biz de burada kendi yöremizde görülen ve kliniğimizde amiloidozis tanısı konan 139 hastayı;

- a) Etiolojik,
- b) Klinik özellikleri
- c) Laboratuar özellikleri yönünden değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

## GENEL BİLGİLER

### GENEL TANIM:

Amiloidozis, dokularda hücre dışı olarak amiloid maddesi birikimi nedeniyle oluşan organ fonksiyon bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Bu madde protein yapısında olup; amorf, eozinofilik, hyalen karakterdedir(12). Elektron mikroskopunda fibriller şeklinde görülen bu madde, doku kesitleri Kongo-red ile boyandıktan sonra polarize ışıkta incelendiğinde tipik "yeşil çift kırma" özelliği gösterir. Kristal viole, metil viole ve tolvidin mavisi ile metakromatik görünüm verir(12).

Amiloidozis muhtemelen ilk olarak 17. yüzyılda Bonet tarafından not edilmiştir(22). Bonet, karaciğer apsesi olan bir hastanın anormal olan dalağında sayısız beyaz taşların bulunduğunu tanımlamıştır. Bu muhtemelen amiloidozisin Sago (Hint irmiği) dalağı idi. 1842 de Rokitansky Lardaceus degenerasyonla (domuz yağı görünümünde) birlikte mumsu karaciğeri tarif etmiş ve bunun tüberküloz, sifilis ve rickets de ortaya çıktığını farketmiştir(22). Meckel bu değişikliklerin sadece karaciğer, dalak ve böbrekte olmayıp aorta, arterler ve barsak duvarlarında da olduğunu bildirmiştir. Amiloid terimi ise, ilk olarak Schleiden tarafından bitkilerin normal "amilaz benzeri" öğelerini tanımlamak amacıyla

kullanmıştır. İyod ve iyodin-sülfirik asid testi kullanımı ile nişasta benzeri reaksiyon verdiği için amiloid ismi bu hastalarda ilk kez Virchow tarafından kullanılmıştır. O zamanlar Virchow bu maddenin nişasta veya selüloz yapısında olduğunu düşünmüştü . Daha sonra Friedrich ve Kekule bu maddenin albumin benzeri yapıda olduğunu ve bir protein olduğunu belirtmişler. Ancak amiloid terimi yanlışda olsa, günümüze kadar kullanılmağa devam etmiştir(22).

Primer amiloidozis olgusu ise muhtemelen ilk olarak 1896 da Wilks tarafından tarif edilmiştir. Wilks'in tarif ettiği hasta 51 yaşında bir kadın olup, beraberinde sifilis, tüberküloz, osteomyelit ve benzeri bir hastalık saptanmamıştır(22). Myeloma ile birlikte amiloidozis ise ilk olarak 1872 de Adams tarafından tarif edilmiştir(42). Nihayet 1929 da Lubarch, 3 primer amiloidozisli hasta tarif etmiş ve primer-sekonder amiloidozis ayırımı için bir takım kriterler öne sürmüştür. Buna göre ayırım, önceden veya birlikte bir hastalık olup olmadığına bağlı idi. Ve bu, primer amiloidozisin ilk olarak kabul edilmesi olmuştur(22).

1856 da Wilks, 45 hastalık bir seri tarifleyerek bunları 5 ayrı grupta toplamıştır(42):

- a) Sınıf I : Nekroz ve kemiklerde erime ile bağlantılı,
- b) Sınıf II : Sifilis,romatizma v.s.ile bağlantılı
- c) Sınıf III: Başka bir hastalıkla bağlantısı olmayan şekil.
- d) Sınıf IV : Fitijis ile birlikte ortaya çıkan şekil
- e) Sınıf V : Lenfatik bezlerin kendilerine özgü

büyümesi ile birlikte ortaya çıkan şekil (Adenit tüberküloz).

Önceleri nişasta veya selüloz yapısında düşünülen, daha sonra protein yapısında olduğu anlaşılan amiloidin yapısı, dokularda birikimi ve buna neden olan olaylar uzun süre karanlık kalmıştır. Ancak sonradan görülen teknik ilerlemeler, konunun daha iyi anlaşılabilmesine yol açmıştır. Örneğin; ışık mikroskobunda homojen gözükken bu maddenin elektron mikroskobunda fibril yapısında olduğu gösterilmiştir. Daha sonra bu fibrillerin çeşitli yöntemlerle saflaştırılması ile amiloid maddesinin ultrastrüktürel yapısı anlaşılmış, amiloid proteinin değişik komponentlerine karşı antikorlar üretilebilmiş, bazı amiloid proteinlerinin immün globulin hafif zinciri ile ilişkisi saptanabilmiştir. Yine saflaştırılan amiloid fibrillerin analizi, fibril protein ön maddelerinin tanınmasına yol açmıştır(2).

#### AMİLOİDİN MORFOLOJİK, BİYOKİMYASAL ve FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

##### MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ:

Amiloid maddesi, ışık mikroskobunda homojen ve amorf görünümlü, hematoksilen eozin ile boyandığında pembe renkli, metil viole veya kristal viole ile boyandığında metakromatiktir. Thio-flavin-T ile karşılaştığında yeşil-gri floresans verir. Ancak bu teknik, yanlış müspet bulgulara neden olabileceği için pek tatminkar kabul edilmez ve yaygın olarak kullanılmaz. Kongo-red amiloidi göstermek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir boyadır, fakat bu da kollajen ve elastik dokularıda boyamaktadır. Ancak, kongo-red ile boyanan preparat polarize ışık altında incelenirse yeşil çift kırma özelliği gösterir ki; bu bulgu amiloid tanınmasında en

karakteristik bulgu olarak kabul edilmektedir. Bu görünümün nedeni, kongo-red boyasının amiloid fibrillere eksenleri doğrultusunda, kollajen ve elastik liflere ise çapraz doğrultuda bağlanmasıdır(2,14,22).

Amiloidin amorf,hyalen benzeri görünümü tarifi zamanla terk edilmiştir. Çünkü artık bilinmektedir ki; amiloid maddesi fibril yapısında bir proteindir(22). Elektron mikroskopunda bu fibriller 8-10 nm genişliğinde, dallanma göstermeyen, katı, doğrusal, toplu halde olup uzunlukları belirsizdir. Çünkü tek bir fibril izole edilememiştir. İleri çalışmalar bu fibrillerin, klinikopatolojik tip veya doku tutulmasından bağımsız olarak tüm amiloid birikimlerinde bulunduğunu ortaya koymuştur(2,14,22,40). Ancak klasik fibril morfolojisinde çok sayıda varyasyonlar olduğu not edilmiştir(14).

Uzun süre elektron mikroskopunda amiloid maddesinin sadece fibriler veya tübüler şekilde olduğu zannedilmiş ve biokimyasal olarak saptanan "P-komponenti" gösterilememiş idi. Sonradan anlaşılmıştır ki; dokular elektron mikroskobu için hazırlanırken, P-komponent sıvılarda eriyerek ortamdaki ayrılmaktadır. Bladen ve arkadaşları(2) negatif olarak boyanmış elektron mikroskopik preparatlarda bu yapıyı ilk kez göstermişler ve bu daha sonra başka araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır. Buna göre, amiloid fibrilin % 90-95'i amiloid proteini, % 5-10 u da P-komponent(rod,doughnut) den oluşmaktadır(12). Bu komponent, glikoprotein yapısında olup,  $\alpha_1$  globulin fraksiyonunda taşınır. Amiloid patogenezindeki rolü henüz açıklanamamıştır(8,22).

Işık mikroskobu ve elektron mikroskobundan başka, amiloid proteinin incelenmesi için kullanılan diğer bir yöntem de X-ışını difraksiyonudur(2,14,22). Bu çalışmalarda amiloid fibrilin  $4,7 \text{ \AA}$  dolaylarında keskin bir meridyonel ark oluşturduğu, bunun yanında  $9.8 \text{ \AA}$  da daha diffüz ekvatoriyal ark görünümüne neden olduğu bulunmuştur. Çapraz beta görünümü adı verilen bu görünüm amiloid için oldukça spesifik bir özelliktir ve amiloidin karakteristik özelliklerinden sorumlu tutulmuştur. Bu özellikler şunlardır(40):

- a) Fizyolojik şartlarda çözülmemesi
- b) Proteolizise direnç
- c) Kongo-red ile bağlanma affinitesi ve polarize ışıkta yeşil çift kırma özelliği göstermesi.

Bu özellikleri, amiloidin vital dokulara yerleşimi ve sonradan dokuların yıkımı açısından önemlidir.

#### KİMYASAL ÖZELLİKLERİ:

Biokimyasal olarak primer ve sekonder amiloid arasında önemli farklar olduğu gösterilmiştir(2,8,9). Aminoasit dizisi analizleri, primer amiloidin immünglobulin hafif zinciri değişken bölgesi(V-variable bölgesi) ile aynı yapıda olduğunu(AL protein), buna karşın sekonder amiloidin vücuttaki hiçbir diğer proteinle benzerlik göstermeyen özel bir yapı gösterdiğini ortaya koymuştur(AA protein). Her iki tip amiloid içindedeki P-komponent denilen başka bir globuler proteinin varlığı kanıtlanmıştır(AP). Bunlardan şu sorular ortaya çıkmaktadır:

- a) Bu farklı maddeler nasıl benzer fibriller haline



geliyor?

b) İmmünglobulinlerle sekonder amiloid arasında ilişki varmıdır?

c) Protein AA nın primer amiloid de rolü varmıdır?

Amiloid fibril proteinlerinin karışıklığı, bu üç protein ve bunların serum karşılığı olan immün globulin hafif zinciri (kappa ve lambda), Bence-Jones proteini (BJP), serum amiloid A proteini (SAA) ve Serum AP (SAP) etrafında dönmektedir(9).

Primer amiloidde görülen AL protein 5000-25000 Dalton molekül ağırlığında olup hemen her zaman hafif zincirin değişken kısmını içerir(8). Bazen değişken olmayan kısmın bir bölümünü de içerir(2). Bu yapı içinde hem kappa tipi, hemde Lambda tipi hafif zincir bulunabileceği gösterilmiştir. Ancak amiloidde, multiple myelomalı hastalarda görülenin tam tersi olarak Lambda tipi daha ön plandadır. Primer amiloidozisi olan kişilerin amiloid birikintileri aminoasit dizisi yönünden incelendiğinde; kişiler arasında önemli farklar olduğu, ancak aynı kişinin farklı dokularında aynı yapının mevcut olduğu kanıtlanmıştır(8,14). Ayrıca bu farklı maddelere karşı hayvanlarda üretilen antikolar, farklı kişilerin amiloid proteinleri ile çapraz reaksiyon vermedikleri halde, aynı kişinin farklı dokusunda birikmiş olan amiloid maddesi ile çapraz reaksiyon verirler. Bu bulgular ışığında; multiple myeloma ve benzeri hastalıklarda olduğu gibi, AL proteinin monoklonal özellik gösterdiği ve belkide tek bir plazma hücresi klonunun proliferasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülebilir(8).

Sekonder amiloid birikintisinde bulunan protein AA bilinen hiçbir immünglobulin ile benzerlik göstermemektedir. Sekonder ve FMF ile birlikte amiloidozisi olan hastaların dokularından izole edilmiştir. Kendine özgü 76 aminoasit zincirinden oluşur ve genellikle 8.000 Dalton molekül ağırlığındadır. Bir olguda ise, 5000 Dalton ağırlığında protein AA ya rastlanmıştır(2,9). Bu protein, insanlarda ve deney hayvanlarında oluşan deneysel amiloidozdaki amiloid proteinin % 30-80 ini oluşturur(8,9,15). Protein AA, rhomatoid artrit, ankilozan spondilit, kronik osteomyelit, tüberkülozlu hastalardaki amiloid birikintilerinde incelenmiş ve bu hastalıklar arasında yakın benzerlikler gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca maymun, sıçan, kobay gibi deney hayvanlarında deneysel olarak geliştirilen amiloidozda da insandakine benzer AA proteini bulunmuştur. Dahası, Pekin ördeklerinde spontan olarak ilk 18 ayda % 50, 24 üncü ayda % 80 oranında AA protein yapısında 12.000 Dalton molekül ağırlığında amiloid madde karaciğerde birikmektedir(15). Bu yakın benzerliklere rağmen, farklı kişilerin amiloid fibrillerine karşı elde edilen antikorların her zaman çapraz reaksiyon vermemeleri kişiler arasında küçük de olsa yapısal farklılıklar olduğunu göstermektedir(2).

AA proteinin serumdaki karşılığı olan SAA, 80-100.000 Dalton molekül ağırlığında ve protein AA dan 10 kat daha büyüktür(9). Bu, asit ortamda veya guanidin-hidroklorit de çözümlenerek 12.000 Dalton molekül ağırlığında küçük parçalara ayrılır. Bu parçalara SAAL(SAA-Light) adı verilir. Araştırmalarda bunun büyük proteinin C-terminal parçasını oluştur-

duğu ve AA protein ile aynı aminoasit diziliği gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca SAAL nin özellikle albumin olmak üzere başka bir proteinle birleşmeye afinitesi olduğu gösterilmiştir(9). AA proteine karşı oluşturulan antikorlar SAA ile de çapraz reaksiyon verir. Ancak SAA ya karşı oluşturulan antikorlar AA protein ile çapraz reaksiyon vermezler. Bütün bu bulgular ışığında SAA, AA proteinin prekürsörüdür diyebiliriz(8,9,40).

SAA, serum lipoproteinlerinden HDL-3 ile birlikte ve sıklıkla "Apo-SAA" olarak kabul edilir. SAA nın sentezi hakkında şimdiye kadar değişik görüşler öne sürülmüştür. Fibroblastlarda, dalak lenfoid hücrelerinde, polimorfonükleer lökositlerde ve hepatositlerde SAA sentezi olduğuna dair değişik veriler verilmiştir(2,3,8,37,40). Benson(3) tarafından yapılan bir çalışmada karaciğer protein sentezinin spesifik inhibitörü olan etionin kullanılarak farelerde invivo olarak SAA sentezinin tam inhibisyonu gösterilmiştir. Ayrıca dalağın çıkarılması, kazein indüksiyonuna bağlı SAA cevabını önleyememiştir. Yine izole hepatositler kullanılarak yapılan deneylerde karaciğer hücrelerinden SAA sentezlendiği daha direkt olarak gösterilmiştir(3,40).

SAA nın sentezlendiği hepatositlerden salınımına neden olan ve uyarılmış makrofajlardan salgılanan bir SAA indükleyici faktör belirtilmiştir. Yapılan araştırmalar bu faktörün Interleukin-I olduğunu göstermiştir(8,37). Bu olay inflamasyona karşı cevap olarak meydana gelmektedir. Deneysel olarak farelerde inflamatuvar stimulus amacıyla lipopolisakkarid uygulanmış. Uygulama sonrası 2-4 saatlik latent

periodu takiben 12-16 ncı saatte SAA konsantrasyonunda belirgin artma olmuş, 20 nci saatten sonra düşme başlamış ve 48. saatte başlangıç değerine dönüş gözlenmiştir(37).

SAA normal insanlarda ve kord kanında radyoimmünoassay yöntemi ile çok düşük miktarlarda tespit edilebilmektedir (40). Yapılan çalışmalarda kord kanında SAA düzeyinin ortalama 59 ngr/ml olup, 30 yaşa kadar 50 ngr/ml civarında seyrettiği saptanmıştır. 70 yaşından sonra belirgin bir yükselme göstererek ortalama 352 ngr/ml ye çıktığı gözlenmiştir(12). Yine çalışmalarda 70 yaş altında tüberküloz(761 ngr/ml), Lenfoma(749 ngr/ml)romatoid artrit(863 ngr/ml), akut inflamatuvar hastalıklar(1668 ngr/ml) gibi durumlarda çok yüksek bulunmuştur(12). Amiloidoz, multiple-myeloma ve bunlarla ilgili hastalıklarda SAA düzeyleri ölçülmüş, primer amiloidozda, ılımlı bir artış(235 ngr/ml) olmakta iken, sekonder amiloidozda belirgin(1540 ngr/ml) bir artış görülmüştür. Bu hallerin dışında SAA; gebelik, ülseratif kolit, makroglobulinemi, immün yetmezlik hastalıkları, lepra, SLE ve akut myokard infarktüsünde de artmaktadır(40). Akut infeksiyon ve inflamasyon durumlarında SAA yüksekliği kısa süreli olmaktadır. Bu nedenle de amiloidozise yol açmamaktadır. Kronik hastalıklarda ise, yüksek düzeyin devam etmesi sonucu amiloidozis geliştiği düşünülmektedir(12).

Primer ve sekonder amiloidozların her ikisinde de üçüncü bir protein olan AP protein(P komponent) görülmektedir. Bunun da AA da olduğu gibi serum prekürsörü olan SAP

vardır. AP, immün elektroforezde  $\alpha$  globulin fraksiyonunda yer alır ve molekül ağırlığı 200.000 Daltondur. SAP'de aynı molekül ağırlığındadır. Bu protein 20.000 Dalton ağırlığında subünitelerden oluşur. Aminoasit analizleri, başka hiç bir doku proteini ile benzerlik göstermediğini kanıtlamıştır(9,40). Elektron mikroskopunda pentagonal yapıda görülür. Bu proteinin amiloid fibril patogenezindeki rolü ve normal serumdaki fonksiyonel belirginliği bilinmemektedir(9,40). Son yıllardaki çalışmalarda bunun C<sub>1t</sub> kompleman ile benzer ultrastrüktürel yapıda olduğu, aminoasit dizilerinin ilk histidin rezidüsü dışında aynı olduğu kanıtlanmıştır. Ancak bu iki proteinin aynı madde olup olmadığını söylemek kesin olarak mümkün olamamıştır. Daha sonraları SAP ile CRP arasında ilişki olduğu öne sürülmüş. Her ikisinin de pentagonal yapıya sahip olması, her ikisinin de benzer şekilde doğal anyonlara kalsiyuma bağımlı olarak bağlanma özelliği bunu düşündürmüştür. Bununla birlikte CRP, AP ve SAP gibi beş ünit çifti şeklinde toplanma göstermemektedir(9,37).

SAP'nin sentez yeri üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmış. Spark ve arkadaşları SAP'ye karşı elde edilmiş antikor kullanarak ve indirekt immünofloresan yöntem yardımı ile fibroblast kültürlerinde çekirdek çevresinde SAP bulunduğunu göstermişler(2). Ancak daha sonra Tatsuda ve arkadaşları sıçan deneylerinde SAP'nin de SAA gibi hepatositlerden üretildiğini göstermemişlerdir. Ancak bu üretimin aynı mekanizma ile olmadığına dair bazı veriler elde etmişlerdir. Örneğin sıçanda ve tavşanda Interlökin-I etkisiyle SAA

konsantrasyonu belirgin artmasına rağmen SAP hafif artmıştır. Yine BCG infeksiyonu, SAP'de belirgin artış oluşturmaya rağmen SAA da minimal artışa yol açmıştır(37,39).

Hereditör amiloidozlardan FMF ile birlikte olan amiloid proteini de 76 aminoasitten oluşan AA protein yapısındadır. Hereditör dominant geçiş gösteren Portekiz tipi amiloid polinöropatide 14.000 Dalton ağırlığında bir protein izole edilmiştir. Bu protein, serum prealbumini ile antijenik benzerlik göstermiştir. Bu nedenle prealbumin kökenli kabul edilen bu amiloid proteinine "A<sub>1</sub>g" adı verilmiştir(8,14,40).

Ayrıca endokrin hastalıklarla birlikte lokalize amiloid birikintileri saptanmıştır. Bilhassa tiroid medüller karsinomunda önemli miktarda amiloid fibril proteinleri tespit edilmiştir. Ana maddesi "prokalsitonin" olan bu protein 5680 Dalton ağırlığında olup, "A<sub>1</sub>g" olarak isimlendirilmiştir(8,14,40).

Yaşlılarda görülen organda sınırlı amiloidozlarda yapılan çalışmalarda da 6000 Dalton molekül ağırlığında farklı bir amiloid proteini bulunmuştur. Senil kardiyak amiloidozlu iki hastada saptanan bu proteine de "A<sub>1</sub>g" adı verilmiştir (8,14,40).

#### AMİLOİDOZİSİN PATOGENEZİ

Gerek insan, gerekse deney hayvanlarında kronik suppuratif infeksiyonlarla amiloidozis arasında gözle görülür ilişki olması, patogeneze yönelik çalışmalarını geçen yüzyılın sonlarında başlatmıştır. 1882'de Birch-Hirschfeld, osteomyeliti olan insandan aldığı cerahati tavşana zerk ederek amiloid

oluşturmağa çalışmıştır. Daha sonra bu amaçla mikroorganizma ve toksinlerin injeksiyonu yaygın olarak kullanılmış, nihayet 1910 da Lubarsch tarafından tümör transplantasyonunu takiben amiloid gelişimi gösterilmiştir. Retikülüm hücreli sarkomun bu konuda özellikle potent olduğu görülmüştür(32). Amiloidozise yol açan amiloidojenik maddelerin oral verilmesinin etkisiz olduğu belirtilmiştir. Bazı hayvanlarda amiloidozun spontan olarak gelişmesi(15), bu konuda birtakım araştırmalara yol açmıştır. Ancak bu konuda skorbitojenik diyet dışında amiloidojenik bir faktör gösterilememiştir. Burada bu diyetin immün cevapta nisbi yetersizliğe yol açtığı bilinmektedir(32). 1932 de Kuczynsky tarafından tanımlanan, amiloidozun özellikle farelerde kazein enjeksiyonu ile oluşturulması halen en güvenilir deneysel yöntemdir. Bu amaçla farelere 6 hafta süre ile haftanın 5-6 günü % 5 lik sodyum kazeinat enjekte edildiğinde; 3 üncü haftada dalakta amiloidoz gelişmeye başladığı, sonraki 5-6 hafta içinde ise farelerin tümünde amiloidoz geliştiği görülmüştür. Yine bu farelerin tümü 3 ay içinde karaciğer, dalak, böbrek üstü bezleri ve ince barsak amiloidozu nedeniyle ölmüşlerdir(32).

Kazein enjeksiyonunun ilk 2- 3 haftasında farelerde pironinofilik, retiküler ve plazmositoid hücrelerde proliferasyon oluşmaktadır. Bu döneme "pre-amiloid" dönem adı verilir. Daha sonra dokularda pironinofili kaybolarak yerini amiloid birikintiler alır. Çevrede bol miktarda PAS pozitif hücre artımı görülür. Bu döneme ise "amiloid dönemi" adı verilir(PAS dönemi).

Deney hayvanlarında amiloid gelişimini hızlandıran ve önleyen bazı etkenler de tanımlanmıştır. Örneğin skorbitojenik diyet veya dalağın çıkartılması pre-amiloid fazı hızlandırmaktadır. Bunun yanında kortizon ve nitrojen mustard, radyasyon, timektomi amiloid fazını hızlandırmaktadır(32). Bu faktörlerin tersine, ürethan veya erken dönemde kortizon, antilenfositik serum verilmesi amiloid oluşumunu önlemektedir. İlginç olarak kazeinle birlikte Colchicine verilmesi amiloid gelişimini önlemektedir ve bu nedenle bu ilaç amiloidozis tedavisinde kullanılmaktadır(2).

Eütün bu veriler, amiloidozis patogeneğinde bazı immünolojik olayların rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Örneğin kazein enjeksiyonu yapılan farelerde önce bir immün cevap oluştuğu, ancak bir süre sonra hücrenel ve humoral immün cevapsızlık oluştuğu gözlenmiştir. Buna göre amiloidozisin ortaya çıkmasında immün paralizinin bir neden olabileceği söylenebilir(2,9). Kazein modeli ile doğal inflamatuvar hastalıklarla oluşan amiloidozlar arasında karşılaştırma yapılmış ve her iki grupta da yoğun ve kalıcı antijenik uyarı tespit edilmiştir. Bu yönden çalışmalar halen sürmektedir.

Son zamanlarda amiloidozis patogeneğinde diğer bir varsayım da, sekonder amiloidozlu hastalarda T hücresi fonksiyonunun bozulmasıdır. İlk kez Druet ve Janigam(2) kazein tedavisi yapılan farelerin dalaklarındaki T.bağımlı bölgelerde bulunan T hücrelerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra birçok araştırmacı homograft cild rejeksiyonu, graft-versus-host reaksiyonu, lökosit migrasyon inhibisyonu gibi çalışmalarla bu farelerde T hücre fonksiyonlarını araş-



tırmışlar ve bunda önemli ölçüde bozulma olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca kazein enjeksiyonu yapılan farelere, beraberinde timus hormonu (siğir timozini) verildiğinde amiloidoz gelişmesinin önlendiği ve gelişen amiloidozun da gerilediği gözlenmiştir. Bu olay, bu varsayımı en çok destekleyen bulgulardan biridir(2,9). Buna rağmen, hücrel immün cevap bozukluğunu tamamen bu işten sorumlu tutamıyoruz.

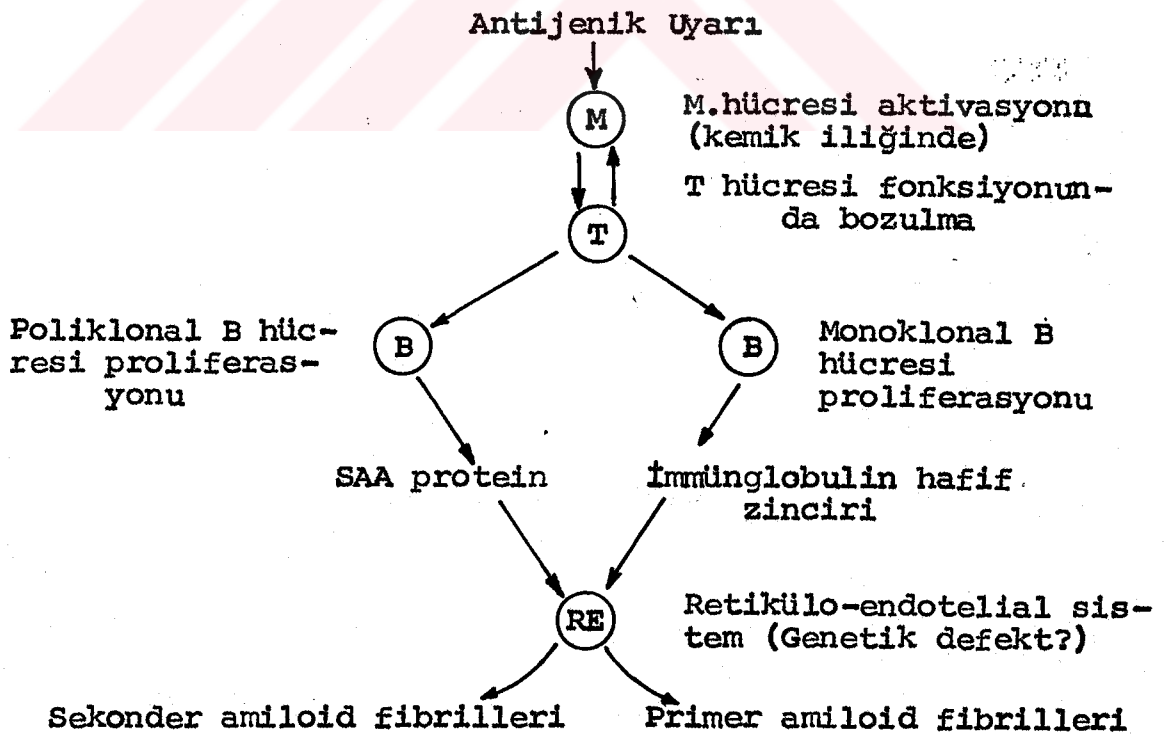
Primer amiloidoz gelişmesinden, monoklonal-B hücresi proliferasyonun sorumlu olduğu kesin olarak bilinmektedir. Ancak ne yazık ki; bu tipte amiloidin görüldüğü bir hayvan deneyi henüz gösterilememiştir(9). Spontan olarak amiloid gelişen Pekin ördeklerinde görülen protein ise AA protein yapısındadır(15). Primer amiloidozda monoklonal B hücresi proliferasyonuna Supresör T-hücresi fonksiyon bozukluğunun neden olduğu düşünülmektedir. Ancak bu olay kesin açıklanamamıştır.

Amiloid ile Bence Jones proteini arasındaki ilişki ilk olarak Magnus-Levy tarafından 1930 lu yıllarda öne sürülmüştür(22). Daha sonra Glenner ve arkadaşları bu ilişki üzerinde durarak bir hastanın amiloid fibrillerini incelemişler ve bunun monoklonal hafif zincirin(BJP) değişken kısmı ile aynı olduğunu göstermişlerdir. Yine Glenner ve arkadaşları pepsin kullanarak insan monoklonal BJP ini parçalamışlar ve pH 3.5, 37°C de amiloid fibrili oluşturmuşlardır(22). Bu fibril, elektron mikroskopik görünümü ve karakteristik amiloid boyama reaksiyonu ile teyid edilmiştir. Bu şekilde amiloid patogenezinde BJP'in rolü tespit edilmiştir. Lambda sınıfı

hafif zincirler, kappa ya göre amiloidozisde daha fazla bulunmuşlar. Buna neden olarak da; lambda hafif zincirlerinin beta-plikonfigürasyonunda olduğu, halbuki kappa hafif zincirin sadece ısı ile presipite edilince bu şekle geldiği söylenebilir(22).

Böylece herhangi bir uyarı ile hafif zincirler veya hafif zincir parçaları plazma hücreleri tarafından yapılarak sekrete ediliyor ve doku komponentleri veya reseptörleri ile reaksiyon göstererek amloid fibrillerini oluşturuyor diyebiliriz.

Amiloidozun henüz tam doğrulanmamış olan ancak bir varsayım olarak düşünülen patogenezi Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir(9).



Şekil 1: Amiloidozis gelişmesinin nedeni olarak düşünülen muhtemel patogenetik olaylar.

**AMILOIDOZİSİN KLİNİĞİ:****SINIFLANDIRMA:**

Amiloidozis şimdiye kadar değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. Uzun yıllar birlikte görülebilen diğer hastalıklar nedeni ile primer ve sekonder olarak sınıflandırılmıştır. Bu şekilde sınıflandırmayı ilk kez 1935 de Reimann kullanmıştır(8,12,14,22,40).

Reiman'a göre amiloidozis şöyle sınıflandırılmıştır:

- a) Primer amiloidozis: Zeminde başka bir hastalık mevcut değildir.
- b) Sekonder amiloidozis: Beraberinde kronik inflamatuvar bir hastalık mevcut.
- c) Lokalize amiloidozis
- d) Myeloma ile birlikte amiloidozis: Beraberinde multiple-myeloma mevcut.
- e) Familial amiloidozis(40).

Mismahl, Ally ve arkadaşları ise amiloid fibrillerin kollagen veya retiküler lifler boyunca toplanmasını gözönüne alarak şöyle bir sınıflandırma önermişlerdir(2,22):

- a) Periretiküler amiloidozis: Hereditör ve sekonder amiloidozlar.
- b) Perikollajenöz amiloidozis: Primer ve multiple myeloma ile birlikte görülen amiloidozlar.

Ancak her iki sınıflandırmada klinik ve deneysel bulgulara tam uymaması nedeniyle, daha farklı sınıflandırmalar ileri sürüldü. Bunlardan Isobe ve Osserman klinik görünümleri esas alarak amiloidozisi 4 gruba ayırdılar (17):

Tip I : Primer ve myeloma ile birlikte amiloidoz bu tipe girer. Başlıca dil, kalp, gastrointestinal sistem, sinirler, iskelet ve düz kas karpal ligament, cild tutulması ön plandadır.

Tip II : Sekonder ve FMF ile birlikte amiloidoz bu tipe girer. Karaciğer, dalak, böbrek, böbrek üstü bezlerin tutulması ön plandadır.

Tip III: Mikst Tip: Tip I ve II'nin karışımıdır.

Tip IV : Lokalize amiloidozları kapsar.

Bazan bu üç sınıflandırma da klinik, laboratuvar ve etiolojik bulguları yeterince göstermediği için hiçbiri ideal bir sınıflandırma olamamıştır. Bugün için en çok kullanılan sınıflandırma şudur(8,22).

a) Primer amiloidozis	AL protein
b) Multiple myeloma ile birlikte amiloidozis	AL protein
c) Sekonder amiloidozis	AA protein
d) Heredofamilial amiloidozis	AA protein, Afp protein
e) Lokal amiloidozis	AEt protein (tiroid)
f) Senil amiloidozis	ASc protein (kalp) ASb protein (beyin)

Bizde araştırmamızda buna benzer şekilde gördüğümüz olguları 4 gruba ayırdık. Lokal ve Senil amiloidoz tespit edemedik.

#### KLİNİK BULGULAR

Açık olarak bilinmelidirki, amiloidozis sistemik bir hastalık kompleksidir(14). Bu hastalık kompleksi sadece kronik infeksiyonlarla, diğer inflamatuvar durumlarla ilişkili

olmayıp; nonlenforetiküler orijinli tümörlerde olduğu gibi değişik immüno sit diskrazileri ile de birlikte olabilir. Yapılan araştırmalarda romatoid artrit olgularında % 5- 11, multiple-myeloma olgularında % 6-15 amiloidoz görülmüştür. Yine bir hastane popülasyonunda % 0.6-0.7 sistemik amiloidoz rapor edilmiştir(14). Bunlara rağmen amiloidozisin dünya çapındaki insidansı bilinmemektedir. Yine ailesel olguların bildirilmesi de amiloidozisde önemli bir yer kaplamaktadır. İlk olarak Portekiz'de bir ailede primer ailevi amiloidoz tanımlanmış, bunu takiben birçok yerlerden genetik geçiş gösteren ve muhtelif organ sistemlerini tutan olgular yayınlanmıştır(2). Bunlar arasında en önemli yer tutanı ve en sık rastlananı FMF ile birlikte görülen amiloidozdur(28,30,38,44). İspanyol kökenli yahudilerde, Akdeniz bölgesinde yaşayanlarda, Araplarda, Ermenilerde sık görülen bu hastalığa ülkemizde de sık rastlanmaktadır(30).

Kyle ve Bayrd'ın 236 hastalık amiloidoz serisinde(22) ortalama görülme yaşı 61 bulunmuş, erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmüştür. Bu olguların % 56'sı primer,% 26'sı Multiple- myeloma ile birlikte, % 9 u lokalize, % 8 i sekonder, % 1'i ise heredofamilial amiloidozis olarak belirtilmiştir. Yine bu çalışmaya göre başlangıç semptomları sırası ile kilo kaybı, ödem, nefes darlığı ve parestezidir. Ortostatik hipotansiyon, ses kısıklığı, kanama diatezleri, ağrı yakınmaları daha az oranda görülmüştür.

Amiloidozis, sistemik bir hastalık kompleksi olduğuna göre, tutulan organlardaki fonksiyon bozukluklarına bağlı

olarak çeşitli bulgular ortaya çıkar. Şimdi bunları ayrı ayrı görelim:

**BÖBREKLER:** Amiloidozis de böbrek tutulumu çok sık olur ve bu en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Hafif proteinüriden aşikar böbrek yetmezliğe kadar değişik şekillerde olabilir. Böbrek lezyonları genellikle geriye dönüşüzdür. İlerleyerek azotemi ve ölüme neden olur. Bir seride biopsi ile böbrek amiloidozu tanısı konduktan sonra yaşam süresi ortalama 29 ay olarak bildirilmiştir(8). Daha çok hipotansiyon görülmekle birlikte uzun süren olgularda nadir de olsa hipertansiyon görülebilir(22). Renal ven trombozu daha çok sekonder tiplerde olmak üzere primer tipte de nadiren görülebilir(22,42). Maxwell ve arkadaşları 83 nefrotik sendromlu hastaya yaptıkları biopsi sonucunda, bunların % 12 sinde amiloidozis tespit etmişlerdir(22).

**KARDIOVASKÜLER SİSTEM:** Kalp, amiloidozda sıklıkla afettede olur. En sık konjestif kalp yetmezliği şeklinde belirir. Kyle ve Bayrd'ın serisinde 1/3 ölüm nedeni kalp yetmezliği olarak bulunmuştur(22). Amiloidozda görülen kalp yetmezliği ilerleyici ve tedaviye duyarsızdır. Özellikle digital verilmesi, ani ölümlerle sonuçlanan aritmilere yol açabileceğinden son derece sakıncalıdır(6,8,22,34). Koroner arterlerin amiloid tutulumu sonucu angina pectoris ve myokard infarktüsü gelişebilir. Elektrokardiografide voltaj düşüklüğü, atrioventriküler ve intraventriküler iletim bozuklukları, değişik derecelerde bloklar görülebilir(6, 8,22,34,35). Floreskopik olarak ventrikül duvarı hareketleri azalmıştır(8).

Ekokardiografik olarak sol ventrikül duvarında simetrik kalınlaşma, hipokinezi, sistolde septum kalınlaşmasında azalma görülür. Ventrikül kavitesi genişlemez, myokard dokusunda infiltrasyona bağlı granüler parıltılar (granüler sparkling) görülür (8).

**KARACİĞER:** Amiloidozisde karaciğer tutulumu yaygın olmasına rağmen, fonksiyon bozukluğu hafif olur ve geç ortaya çıkar. Sık olmamakla birlikte portal hipertansiyon (18), intrahepatik kolestazis (8) bulguları bildirilmiştir.

**DALAK:** Amiloid infiltrasyonuna bağlı büyüme oluşur. Ayrıca hiposplenizm primer sistemik amiloidozda önemli bir bulgudur (5,19). Bir seride 91 primer amiloidozlu hastanın 22 sinde (% 24) hiposplenizm bildirilmiştir (13).

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM:** Gastrointestinal tutulum amiloidozis de sık olmasına rağmen, semptomlar tutulum sıklığı ile korelasyon göstermez. Bu semptomlar direkt invazyon veya otonom nöropatiye bağlı oluşur. İshal, absorpsiyon bozuklukları, obstrüksiyon, ülserasyon, kanamalar başlıca semptomlardır (8,22). Kanamalar alt veya üst gastrointestinal sistemden olabilir ve daha çok amiloidin yaygın infiltrasyonuna bağlıdır (25). 100 hastalık bir seride görülen 41 kanama olayının 18 i gastrointestinal sistem kanaması şeklinde bildirilmiştir (43). Bir başka yayında da iki olguda gastrointestinal sistemde amiloidin tümör şekli bildirilmiştir (20). Yine aynı seride gastrointestinal tutulum primer amiloidozda % 70, sekonder amiloidozda ise % 55 olarak bildirilmektedir. Dilde katılaşma ve büyümeye yol açan infiltrasyon daha çok primer ve myeloma ile birlikte amiloidozisde bildirilmiştir (8).

**DERİ:** Özellikle primer amiloidozisde deri tutulumu olur. Bunlar koltuk altında, anal ve inguinal bölgelerde, yüzde, bo-  
yunda, kulakta deriden hafif kabarık, mum kıvamında papül  
veya plaklar halindedirler. Nadiren kaşıntılı olurlar. Peteşi,  
purpura gibi cild içi kanamalar da olabilir. Bir seride pri-  
mer amiloidozda % 55, sekonder amiloidozda %42, herediter ami-  
loid nöropatide ise %100 cild tutulumu bildirilmiştir(8).

**SİNİR SİSTEMİ:** Nörolojik belirti olarak; periferik nö-  
ropati veya postural hipotansiyon, gastrointestinal bozukluk-  
lar, terleme azlığı, sfinkter inkontinansı gibi otonom nöro-  
pati belirtileri görülebilir. Bu bulgular daha çok heredo-  
familial amiloidozisde görülür. Merkezi sinir sisteminde de  
senil plakların yapısında, nörofibriler karışımlarda, damar-  
larda amiloid birikimi olabilir. Beyin omurilik sıvısı in-  
celendiğinde anormal proteinler görülebilir. Mayo klinikte  
yapılan 229 hastalık bir seride periferik sinir tutulumu %17  
ilk bulgu olarak bildirilmiştir(1).

**SOLUNUM SİSTEMİ:** Paranasal sinüsler, larinks, trakea  
amiloid tarafından infiltre edilebilir(36). Akciğerlerde  
bronş ve alveolar septaları diffüz olarak tutar. Ayrıca loka-  
lize olarak tümör imajı da verebilir(8). Alveolar kapiller-  
leri infiltre ederek gaz diffüzyonunu bozabilir(22).

**HEMATOPOETİK SİSTEM:** Fibrinolizisde artma, fibrino-  
jende azalma, faktör X eksikliği ve çeşitli kanama diatezle-  
ri oluşabilir(8,22,26,43). Kanama nedenleri olarak damar tu-  
tulumu, koagülasyon bozukluklarından daha ön plandadır(43).

**DİĞER:** Lokalize olarak kemik tutulumu ve buna bağlı  
patolojik kırıklar(24), konjonktiva da birikime bağlı olarak  
pitozis(4), seröz zarlarda birikime bağlı olarak plevral  
effüzyon ve asid(27), lokalize olarak memede amiloid tümör  
formasyonu(29) bildirilmiştir.



## TANI

Amiloidozis tanısı, amiloid tarafından sık olarak infiltre olan dokulardan biopsi alınması ile konur. Bunlardan en kolayı cildaltı yağ dokusu aspirasyonudur. Bir seride 83 amiloidli hastada % 84 tanı bu yöntemle konabilmiştir(11). Ayrıca rektum, böbrek, karaciğer, myokard, karpal tunel, diş eti biopsileri de uygulanabilir. Ancak bunlarda başarı şansı daha yüksek olsa dahi, teknik kolaylık ve komplikasyon olmaması cildaltı yağ dokusu aspirasyonunu tercih edilebilir olarak önermekte fayda vardır. Eğer bu yöntemle sonuç alınamaz ise, diğer invazif yöntemlere başvurmak gerekir.

Biopsi materyalinden tip tayini için permanganat yöntemi geliştirilmiştir. Buna göre AA proteinler potasyum permanganat ile inkübe edildikten sonra Kongo-red'e karşı afinitelerini kaybederler. AL tip amiloid proteinleri ise etkilenmezler(permanganat rezistan) (8,40).

## TEDAVİ:

Amiloidozisde tedavinin amacı; daha fazla amiloid birikiminin önlenmesi, rezorpsiyonun hızlandırılması ve neden olan antijenik uyarının ortadan kaldırılması veya azaltılmasıdır(8,14).

Şimdiye kadar tedavide değişik ajanlar kullanılmasına rağmen, hiçbirinden kesin bir yarar sağlanamamıştır. Primer ve myeloma ile birlikte olan amiloidozda olay, immünglobulin hafif zinciri ile ilişkili olduğundan plazma hücrelerine karşı alkilleyici ajanlar kullanılmıştır. Kemik iliği depresyonu, lösemi gibi yan etkilerinin olmasına rağmen kısmen yarar-

lı olduğu gösterilmiştir(8,14). Yapılan bir çalışmada, primer sistemik amiloidozda Melphalan+ Prednizon kombinasyonu oldukça etkili bulunmuş(23). Ancak Zilko ve arkadaşları(45) steroidin amiloidoz üzerinde etkisiz, hatta zararlı olduğunu belirtmişlerdir. Yine de bu hastalarda halen bu tedavi şekli uygulanmaktadır(10).

Sekonder amiloidozlarda olayın nedeninin giderilmesi ile hastalığın da gerilediği rapor edilmiştir (16). Ayrıca FMF ile birlikte amiloidozlarda Colchicinein kesin yararlı olduğu, hem amiloid gelişimini önlediği, hemde hastalıkta gerileme kaydettiği bilinmektedir(2,10,44). Colchicinein bu etkiyi hepatositlerden SAA sekresyonunu önleyerek yaptığı kabul edilmektedir.

Yine son zamanlarda amiloid fibrillerini parçalayan Dimetilsulfoksit(DMSO) kullanılmış ve yararlı olduğuna dair veriler saptanmıştır(33).

Amiloidozise bağlı azotemi ve böbrek yetmezliklerinde transplantasyon yoluna başvurulmuş(21), ancak kesin bir yarar elde edilememiştir. Burada prognozu diğer sistemlerin bilhassa kalbin de tutulumu etkilemektedir.

Tüm bu çalışmalara rağmen amiloidozda tedavi ile kesin düzelme söz konusu değildir. Tanı sonrası yaşam süresi; primer amiloidozisde 14 ay, myeloma ile birlikte amiloidozisde 4 ay, sekonder amiloidozisde 24 ay kadardır(14). Genellikle tümünde büyük serilerde bildirilen yaşam süresi 12-48 ay arası değişmektedir(8).

## M A T E R Y A L v e M E T O D

Bu araştırma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Kliniğinde 1980- Mart 1987 tarihleri arasında görölen ve amiloidozis tanısı ile izlenen 139 hastayı kapsamaktadır. Veriler hasta dosyalarından elde edilmiştir. Hastaların 35'i kadın(% 25.2), 104'ü erkek olup yaş ortalaması  $36.237 \pm 13.749$  (15-68) dur. Hastalar kliniğimize değişik derecelerde böbrek fonksiyon bozuklukları nedeniyle başvurmuşlar ve Nefroloji Bilim Dalınca izlenmişlerdir.

Tüm hastalara değişik biopsilerle kesin amiloidozis tanısı konmuştur. Materyaller Patoloji Ana Bilim Dalında incelenerek değerlendirilmişlerdir. 83 hastada böbrek, 74 hastada rektum, 9 hastada karaciğer, 3 hastada dişeti, 4 hastada karın cildi yağ dokusu, 1 hastada konjonktiva, 1 hastada dil, 2 hastada kemik iliği, 1 hastada süral sinir biopsileri amiloid müspet sonuç vermiştir. Ayrıca 2 hastada postmortem dalak, 1 hastada postmortem myokard incelenerek tanı konmuştur. Bir hastaya birden fazla biopsi yapıldığı olmuştur. Örneğın 36 olguda hem böbrek, hemde rektum biopsisi yapılmıştır.

Amiloidozisin tiplendirilmesinde laboratuvar olanaklarımız yeterli olmadığından protein analizi yapılamamıştır.

Klinik ve eldeki laboratuvar verileri ışığında eşlik eden herhangi bir hastalık bulunamamış ise primer, eşlik eden kronik inflamatuvar bir hastalık var ise sekonder, multiple myeloma var ise myeloma ile birlikte, FMF var ise FMF ile birlikte (Heredofamilial) amiloidozis olarak kabul edilmiştir. Lokalize ve senil amiloidozise rastlanmamıştır.

Hastalara olanaklar ölçüsünde hematokrit, beyaz küre, sedimentasyon, kan üre azotu, kreatinin klirensi, kolesterol, serum albumini, Esbach yöntemi ile idrarda protein miktarı, idrarda Bence-Jones proteini bakıldı. Ayrıca hastaların semptomları, fizik muayene bulguları, hastalıklarının süreleri dosya kayıtlarından alınarak hazırlanan forma çizelge olarak çıkarıldı.

Semptom olarak halsizlik, ödem, karın ağrısı, eklem ağrısı, ateş, diğer (nonspesifik) kaydedildi. Fizik muayene bulgusu olarak da; Solukluk, ödem, karaciğer büyümesi, dalak büyümesi, dil büyümesi, kalp büyümesi, artrit, asid, hipertansiyon (KB= 150/100 mm civa basıncı ve üzeri) kaydedildi. Kaydedilen bu verilere dayanarak, aşağıdaki parametreler değerlendirildi:

- a) Yaş-cins dağılımı .
- b) Amiloidosis tipi ve cinsiyete göre dağılımı
- c) Amiloidozis ile ilgili semptomların sürelerinin tetkiki
- d) Sekonder ve FMF ile birlikte amiloidozis olgularında etiyolojik hastalıkların süreleri.
- e) Semptomların amiloid tiplerine göre dağılımı

f) Fizik muayene bulgularının amiloid tiplerine göre dağılımı.

g) Laboratuvar bulgularının amiloid tiplerine göre dağılımı:

- g-1. Hematokrit değeri % 30 ve altında olan olgular.
- g-2. Beyaz küre değeri 10.000 ve üstünde olan olgular.
- g-3. Eritrosit sedimentasyon hızı 20 mm/st ve üzerinde olan olgular
- g-4. Kan üre azotu 40 mgr/dl ve üzerinde olan olgular
- g-5. Kreatinin klirensi 30 ml/dk ve altında olan olgular.
- g-6. Serum albumini 3 gr/dl ve altında olan olgular
- g-7. Kolesterol düzeyi 250 mgr/dl ve üzerinde olan olgular
- g-8. İdrarda 0.5 gr/lt ve üzerinde protein çökelten olgular.
- g-9. İdrarda Bence-Jones proteini müspet olan olgular.

h) Hastalara yapılan biopsiler, sonuçlar ve bunların amiloid tiplerine göre dağılımı.

Araştırmamız retrospektif bir araştırma olduğundan tüm hastalarda laboratuvar tetkikleri eksiksiz yapılmamış idi. 2 hastada hematokrit, 26 hastada beyaz küre, 62 hastada sedimentasyon, 3 hastada kan üre azotu 39 hastada kolesterol, 5 hastada serum albumini, 48 hastada kreatinin klirensi,

bir hastada Esbach yöntemi ile idrarda protein, 95 hastada idrarda Bence Jones proteini sonucu kayıtlardan elde elide-  
medi.

Elde edilen veriler Çukurova Üniversitesi Bilgi İş-  
lem Merkezinde IBM-4361'de bulunan SPSSX istatistiksel prog-  
ram paketi kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirmede  
Khi- kare test yöntemi kullanıldı.

## B U L G U L A R

Retrospektif olarak incelemeye aldığımız hastalar 139 kişiden oluştu. Bunların 104'ü erkek(% 74.8), 35'i kadın (% 25.2) idi (Tablo I). Erkek-kadın arasında istatistik olarak önemli fark vardı. Yaş ortalaması kadınlarda  $35.4 \pm 14.474$  (16-68), erkeklerde  $36.519 \pm 13.557$  (15-65) olup, tamamında  $36.237 \pm 13.749$  (15-68) idi.

TABLO-I: Olguların Cinsleri ve Yaş Ortalamaları

Cins	Adet(Yüzde)	Ortalama yaş	Range
Erkek	104 (% 74.8)	$36.519 \pm 13.557$	15 - 65
Kadın	35 (% 25.2)	$35.490 \pm 14.474$	16 - 68
Toplam	139 (% 100 )	$36.737 \pm 13.749$	15 - 68

Erkek Kadın  
arasındaki fark  
Önemli  
(p < 0.01)

Hastalara yaptığımız tasnifte Tablo II'de gösterildiği gibi; 32 hasta primer(% 23), 75 hasta sekonder(% 54), 2 hasta myeloma ile birlikte(% 1.4), 30 hasta FMF ile birlikte amiloidozis(% 21.6) olarak kabul edildi. Sekonder amiloidozislerin 45'i(% 60) tüberküloz, 15 i(% 20)bronşiektazi, 1'i Behçet hastalığı(% 1.3), 5 i osteomyelit(% 6.7), 6 si romatoid artrit(% 8), ikisi perianal apse ve fistül(% 2.7), 1 i dekübitus ülserine(% 1.3)bağlı olarak meydana gelmişlerdi. (Tablo III).

TABLO-II: Amiloidozis Tipleri ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Amiloid tipleri	Erkek	Kadın	Toplam
Primer tip	22 (% 68.8)	10 (% 31.2)	32 (% 23)
Multiple myeloma ile birlikte	2 (% 100 )	-	2 (% 1.4)
FMF ile birlikte (Heredofamilial)	23 (% 76.7)	7 (% 23.3)	30 (% 21.6)
Sekonder tip	57 (% 76 )	18 (% 24 )	75 (% 54 )
Genel Toplam	104 (% 74.8)	35 (% 25.2)	139 (% 100)

Sekonder > Diğer tipler, aradaki fark önemli (p < 0.05).

TABLO III: Sekonder Tip Amiloidozislerle Etiyolojik Hastalıkların Dağılımı.

Etiyolojik Hastalık	Erkek	Kadın	Toplam
Tüberküloz	35 (% 77.7)	10 (% 22.3)	45 (% 60 )
Bronşiektazi	11 (% 73.3)	4 (% 26.7)	15 (% 20 )
Behçet Hastalığı	1 (% 100 )	-	1 (% 1.3)
Osteomyelit	3 (% 60 )	2 (% 40 )	5 (% 6.7)
Romatoid Artrit	4 (% 66.6)	2 (% 33.4)	6 (% 8 )
Perianal apse + fistül	2 (% 100 )	-	2 (% 2.7)
Dekübitus Ülseri	1 (% 100)	-	1 (% 1.3)
Genel Toplam	57 (% 76 )	18 (% 24)	75 (% 100)

Sekonder amiloidozlarda etiolojik hastalıkların süreleri Tablo IV' de belirtilmiştir. Burada görüldüğü gibi ortalama süreler tüberkülozda  $6.12 \pm 0.92$  yıl, bronşiektazide  $17.8 \pm 3.72$  yıl, Behçet hastalığında 7 yıl osteomyelitte  $12 \pm 5.17$  yıl, romatoid artritte  $10 \pm 1.7$  yıl, perianal apse ve fistülde  $8.5 \pm 4.3$  yıl, dekübitus ülserinde 8 yıl ola-



rak bulunmuştur. Ayrıca FMF ile birlikte amiloidozun ortaya çıkma süresi aynı tabloda görüldüğü gibi  $11.33 \pm 1.68$  yıl olarak tespit edilmiştir.

TABLO IV: Sekonder ve Heredofamilial Amiloidozda Etiyolojik Hastalıkların Süreleri

Hastalığın Adı	Ortalama süre (yıl)	Range (yıl)
FMF	$11.33 \pm 1.68$	1 - 40
Tüberküloz	$6.12 \pm 0.92$	1 - 17
Bronşiektazi	$17.8 \pm 3.72$	5 - 40
Behçet Hastalığı	7	-
Osteomyelit	$12 \pm 5.17$	6 - 22
Rheumatoid Artrit	$10 \pm 1.7$	1 - 26
Fistül-Apse	$8.5 \pm 4.3$	2 - 15
Dekübitüs ülseri	8	-

#### KLİNİK BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan 139 hastanın semptomları ve fizik muayene bulguları amiloid tiplerine göre Tablo V ve Tablo VI'da belirtilmiştir. Öyküye göre amiloidozis ile ilgili semptomların süresi ortalama  $14.079 \pm 23.287$  ay olup 1-108 ay arasında değişmektedir. Tablo V'de görüldüğü gibi; hastaların tümünde halsizlik yakınması mevcuttur. Bundan sonra sırası ile 130 hastada (% 93.5) ödem, 62 hastada (% 44.6) ateş, 44 hastada (% 31.7) karın ağrısı, 29 hastada (% 20.9) eklem ağrısı mevcuttur. Ayrıca 88 hastada öksürük, nefes darlığı, ishal gibi nonspesifik yakınmalar saptanmıştır. Amiloid tiplerine göre baktığımızda karın ağrısı, eklem ağrısı ve ateş daha çok FMF ile birlikte amiloidoz olgu-

Tablo V: Olguların semptomlarının amiloid tiplerine göre dağılımı

Semptomlar	Toplam		Primer	Sekonder	Multiple myeloma	Heredofamial (FMF)
	Sayı	%				
Halsizlik	139	100	32 (% 100)	75 (% 100)	2 (% 100)	30 (% 100)
Ödem	130	93.5	30 (%93.8)	73 (%97.3)	1 (% 50 )	26 (%86.7)
Karın ağrısı	44	31.7	5 (%15.6)	9 (%12.0)	1 (% 50 )	29 (%96.7)
Eklem ağrısı	29	20.9	1 (% 3.1)	12 (% 16 )	-	16 (%53.3 )
Ateş	62	44.6	7 (%21.9)	33 (% 44 )	-	22 (%73.3)
Diğer (Nonspesifik)	88	63.3	16 (% 50 )	57 (% 76 )	2 (%100 )	13 (%43.4)
GENEL TOPLAM	139	100	32 (%100 )	75 (% 100)	2 (% 100)	30 (% 100)

TABLO VI: Olguların fizik bulgularının amiloid tiplerine göre dağılımı

FİZİK BULGU	Genel Toplam		Primer	Sekonder	Multiple myeloma	Heredofamial (FMF)
	Adet	%				
Solukluk	90	64.7	25 (%78.1)	50 (%66.7)	1 (% 50 )	14 (%46.7)
Ödem	132	95.0	31 (%96.9)	74 (%98.7)	1 (% 50 )	26 (%87.6)
Hepatomegali	57	41.0	13 (%40.6)	34 (%45.3)	1 (% 50 )	9 (% 30 )
Splenomegali	22	15.8	6 (%18.7)	12 (% 16 )	1 (%50)	3 (% 10 )
Dil Büyüklüğü	2	1.4	1 (%3.1 )	1 (% 1.3 )	-	-
Kardiomegali	10	7.2	3 (%9.4 )	5 (% 6.7 )	1 (% 50 )	1 (% 3.3 )
Artrit	8	5.8	-	7 (% 9.3)	-	1 (% 3.3 )
Asid	37	26.6	6 (%18.7)	21 (% 28 )	1 (% 50 )	9 (% 30 )
Hiper-tansiyon	17	12.2	6 (%18.7)	9 (% 12 )	-	2 (% 6.7)

larında bulunmuştur. Fizik muayene bulgusu olarak en sık ödem(132 hasta: % 95) saptanmıştır. Diğer bulgular sırası ile 90 hastada(% 64.7) solukluk, 57 hastada(% 41) karaciğer büyüklüğü, 37 hastada(% 26.6) asid, 22 hastada(% 15.8) dalak büyüklüğü, 17 hastada(% 12.2) hipertansiyon, 10 hastada (% 7.2) kardiomegali, 8 hastada(% 5.8) artrit, 2 hastada (% 1.4) dil büyüklüğü olarak bulunmuştur.

#### LABORATUAR BULGULARI

Hastaların Laboratuvar özellikleri Tablo VII a,b,c, d,e,f,g,h,i'de belirtilmiştir. Buna göre hematokrit değerleri ortalama  $31.234 \pm 8.750$  (% 10-51) olup, bakılan 137 hastadan 56 sinda(% 40.9) % 30 ve altında bulunmuştur. (Tablo VII a). Bakılan 113 beyaz küre değeri incelendiğinde; ortalama  $10.435 \pm 5163$ (1800-30800), 46 hastada(% 40.7) beyaz küre 10000 ve üzerinde bulunmuştur(Tablo VII b). Yine eritrosit sedimantasyon hızı(ESR) bakılan 77 hastanın tümünde ESR 20 mm/st üzerinde bulunmuş olup, ortalama değer  $97.08 \pm 34.12$  (21-162)mm/st olarak saptanmıştır(Tablo VII c). Kan üre azotu(BUN) bakılan 136 hastada ortalama değer  $75.926 \pm 61.862$ (8-300)mgr/dl, 79 unda(% 58.1) BUN 40 mgr/dl ve üzerinde bulunmuştur(Tablo VII d). Kreatinin klirensi 91 hastada çalışıldı ve ortalama  $30.236 \pm 31.965$  (0.6 - 99.9) ml/dk bulundu. Bu 91 hastanın 57 sinda(%62.6) kreatinin klirensi 30 ml/dk nın altında idi(Tablo VII e) Serum albumin değeri 134 hastada ortalama  $2.596 \pm 0.781$  gr/dl (1.0-4.3) bulundu. Bu 134 hastadan 93 ünde(% 69.4)albumin 3 gr/dl ve altında bulundu(Tablo VII f). Kolesterol 100 has-

tada bakılarak ortalama  $297.16 \pm 127.86$  (104-840) mgr/dl bulundu. 100 hastadan 59 unda (% 59) kolesterol 250 mgr/dl ve üzerinde idi (Tablo VII g). Proteinuri yönünden yapılan değerlendirilmede (Tablo VII h), 138 hastanın 129 unda (% 93.5) idrarda protein 0.5 gr/lt ve üzerinde bulundu. Ortalama değer  $5.984 \pm 3.870$  (0.5-16.2) gr/lt idi. İdrarda Bence Jones proteini (BJP) 48 hastada bakıldı, 7 sinde (% 14.3) müspet bulundu. Bunların 4'ü primer, 2'si sekonder, 1 i myeloma ile birlikte amiloidozis idi (Tablo VII i).

TABLO VII: Olguların Laboratuvar Özellikleri ve Amiloid tiplerine göre dağılımı.

a) Hematokrit % 30 ve altında olan olgular:

Amiloid tipi	Bakılan	%	Düşük	%
Primer	32	100	16	50
Sekonder	74	98.7	32	43.2
Multiple myeloma	2	100	1	50
Heredofamilial (FMF)	29	96.7	7	24.1
Toplam	137	98.6	56	40.9

Ortalama Htc:  
 $31.234 \pm 8.750$   
 (10-51)

b) Beyaz küresi 10.000 ve üzerinde olan olgular:

Amiloid tipi	Bakılan	%	Yüksek	%
Primer	27	90	9	33.3
Sekonder	63	84	26	41.3
Multiple myeloma ile birlikte	2	100	1	50
Heredofamilial (FMF)	21	70	10	47.6
Toplam	113	81.3	46	40.7

Ortalama BK  
 $10.435 \pm 5163$   
 (1800-30800)

c) Eritrosit sedimantasyon hızı 20 mm/st ve üzerinde olan olgular

Amiloid tipi	Bakılan olgu		ESR $\geq$ 20mm/st	
	Adet	Yüzde	Adet	Yüzde
Primer	12	37.5	12	100
Sekonder	47	62.7	47	100
Multiple Myeloma ile birlikte	1	50.0	1	100
Heredofamilial (FMF)	17	56.7	17	100
Toplam	77	55.4	77	100

Ortalama ESR  
97.08  $\pm$  34.12  
(21-162)

d) Kan Üre Azotu 40 mgr/dl ve üzerinde olan olgular.

Amiloid tipi	Bakılan olgu		BUN $\geq$ 40 mg/dl	
	Adet	Yüzde	Adet	Yüzde
Primer	32	100	20	62.5
Sekonder	75	100	45	60.0
Multiple Myeloma ile birlikte	2	100	-	-
Heredofamilial (FMF)	27	90	14	51.9
Toplam	136	97.8	79	58.1

Ortalama BUN  
75.926  $\pm$  61.862  
( 8-300 )

e) Kreatinin klirensi 30 ml/dk ve altında olan olgular

Amiloid tipi	Bakılan olgu		Krea.Kl. $\leq$ 30ml/dk	
	Adet	Yüzde	Adet	Yüzde
Primer	18	56.2	12	66.7
Sekonder	53	70.7	33	62.3
Multipl Myeloma ile birlikte	-	-	-	-
Heredofamilial (FMF)	20	66.7	12	60.0
Toplam	91	65.5	57	62.6

Ortalama Kreatinin Kle.  
30.236  $\pm$  31.965  
(0.6-99.9)

f) Serum Albumini 3 gr/dl ve altında olan olgular.

Amiloid tipi	Bakılan Olgu		Alb < 3 gr/dl	
	Adet	Yüzde	Adet	Yüzde
Primer	32	100	23	71.9
Sekonder	74	98.7	51	68.9
Multiple Myeloma ile birlikte	2	100	1	50.0
Heredofamilial (FMF)	26	86.7	18	69.2
Toplam	134	96.4	93	69.4

Ortalama Alb.  
2.596±0.781  
(1.0-4.3)

g) Kolesterol düzeyi 250 mg/dl ve üzerinde olan olgular

Amiloid tipi	Bakılan olgu		Koll. > 250mg/dl	
	Adet	Yüzde	Adet	Yüzde
Primer	24	75.0	15	62.5
Sekonder	53	70.7	25	47.2
Multiple Myeloma ile birlikte	-	-	-	-
Heredofamilial (FMF)	23	76.7	19	82.6
Toplam	100	71.9	59	59.0

Ortalama Koll.  
297.16±127.86  
(104-840)

h) İdrarda 0.5 gr/lt ve üzerinde proteini olan olgular.

Amiloid tipi	Bakılan olgu		Esbach > 0.5gr/lt	
	Adet	Yüzde	Adet	Yüzde
Primer	32	100	30	93.7
Sekonder	74	98.7	69	92.0
Multipl myeloma ile birlikte	2	100	1	50.0
Heredofamilial (FMF)	30	100	29	96.7
Toplam	138	99.3	129	93.5

Ort.Esbach  
5.984±3.870  
(0.5-16.2)

## i) İdrarda Bence-Jones Proteini(+) olan olgular

Amiloid tipi	Bakılan Olgu		BJP (+) olan	
	Adet	Yüzde	Adet	Yüzde
Primer	15	46.9	4	26.7
Sekonder	25	33.3	2	8
Multiple Myeloma ile birlikte	2	100	1	50
Heredofamilial (FMF)	6	20	-	-
TOPLAM	48	34.5	7	14.3

Hastalara yapılan biopsiler, sonuçları ve bunların amiloid tipine göre dağılımı Tablo VIII'de özetlenmiştir. Buna göre; 84 böbrek biopsisinden 83 ü (% 98.8), 88 rektum biopsisinden 74 ü (% 84.1), 10 karaciğer biopsisinden 9 u (% 90), 6 diş eti biopsisinden 3 ü (% 50) 5 cildaltı yağ dokusu aspirasyonundan 4 ü (% 80), 2 konjonktiva biopsisinden 1 i (% 50), 2 kemik iliği biopsisinden 2 si (% 100), ayrıca 1 dil ve 1 sural sinir biopsileri amiloid müspet olarak saptanmıştır. Post mortem olarak bakılan 2 dalak ve 1 myokard amiloid müspet bulunmuştur. Burada bir hastaya birden fazla biopsi yapıldığı olmuştur. Örneğin 36 hastaya hem böbrek, hemde rektum biopsisi yapılmış olup, böbrek biopsilerinin hepsi, rektum biopsilerinin ise 21'i (% 58.3) amiloid müspet gelmiştir. Ancak değerlendirmede rektum biopsilerinin müspetlik oranı % 84.1 olarak bulunmuştur.

TABLO VIII: Olgulara yapılan biopsiler, sonuçları ve bunların amloid tiplerine göre dağılımı\*

Biopsi alınan doku	Genel Toplam		Primer		Sekonder		Multipl myeloma ile birlikte		Heredofamilial (FMF)	
	Yapılan biopsi adedi	Amloid (+)	Yapılan biopsi adedi	Amloid (+)	Yapılan biopsi adedi	Amloid (+)	Yapılan biopsi adedi	Amloid (+)	Yapılan biopsi adedi	Amloid (+)
Böbrek	84	83(%98.8)	22	21(%95.4)	38	38(% 100)	1	1(% 100)	23	23(% 100)
Rektum	88	74(%84.1)	15	14(%93.3)	52	43(%82.7)	2	2(% 100)	19	15(%78.9)
Karaciğer	10	9(% 90)	2	2(% 100)	8	7(%87.5)	-	-	-	-
Diş eti	6	3(% 50)	1	1(% 100)	3	1(%33.3)	1	1(% 100)	1	-
Dalak	2	2(%100)	2	2(% 100)	-	-	-	-	-	-
Cild altı yağ dokusu	5	4(% 80)	2	1(% 50)	3	3(% 100)	-	-	-	-
Konjonktiva	2	1(% 50)	-	-	2	1(% 50)	-	-	-	-
Kalp	1	1(% 100)	-	-	1	1(% 100)	-	-	-	-
DiI	1	1(% 100)	1	1(% 100)	-	-	-	-	-	-
Yara	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Kemik iliği	2	2(% 100)	2	2(% 100)	-	-	-	-	-	-
Süral sinir	1	1(% 100)	1	1(% 100)	-	-	-	-	-	-
Genel Toplam	203	181(%89.1)	48	45(%93.7)	108	94(% 87)	4	4(% 100)	43	38(%88.4)

\* Bir olguya birden fazla biopsi yapıldığı olmuştur. Bu nedenle yapılan biopsi toplamı hasta toplamından fazladır.

\*\*36 olguya hem böbrek, hemde rektum biopsisi yapılmış. Bunların karşılaştırıldığı bÖbrek biopsilerinin hepsi (% 100), rektum biopsilerinin 21'i (% 58.3) amloid(+) gelmiştir. Ancak genel değerlendirilmede rektum biopsisi başari oranı % 84.1 olarak bulunmuştur.



## T A R T I Ő M A

Amiloidozis, sistemik bir hastalık olarak vücuttaki pek çok organ ve sistemi tutabildiği halde, bazı organları özellikle retiküloendotelial sistemi oluşturan veya bağ dokusunca zengin olan organları daha ön planda tutar. Ayrıca primer ve sekonder amiloidozisde tutulan organlar arasında bazı farklar vardır. Örneğin primer amiloidozis, daha çok kalbi, sinir sistemini tutmasına rağmen, sekonder amiloidozisde karaciğer, dalak, böbrek ve böbrek üstü bezler öncelikle tutulurlar(8,12,22,40).

Bizim araştırmamızda amiloidoz tipi olarak sekonder amiloidozis 75 olgu(% 54) ile ilk sırada yer almış olup, bunu 32 olgu(% 23) ile primer, 30 olgu(% 21.6) ile FMF,2 olgu(% 1.4) ile myeloma ile birlikte amiloidozis izlemiştir. Kyle ve arkadaşlarının 236 hastadan oluşan serisinde ise primer amiloidozis % 56, Myeloma ile birlikte amiloidozis % 26, lokalize amiloidozis % 9, sekonder amiloidozis % 8, familial amiloidozis % 1 olarak belirtilmiştir(22). Yine Pruzansky ve arkadaşlarının 48 hastayı iğereri serilerinde(31) sekonder amiloidozis % 29, wright ve arkadaşlarının 61 hastayı iğereri serilerinde ise(42) %29.5 olarak bulunmuştur. Daha önce Akoğlu tarafından yapılan bir

çalışmada(2) ise sekonder amiloidozis, bizimkine benzer şekilde ilk planda bulunmuştur(% 73). Görüldüğü gibi, bizim bulgumuz bu yönden dış yayınlara uymamaktadır. Yine bizde sekonder amiloidozis nedenleri içerisinde en önemli yeri tüberküloz almaktadır(45 hasta, %60). Sonra sırası ile bronşektazi(15 hasta, % 20), romatoid artrit(6 hasta, % 8), osteomyelit(5 hasta % 6.7), apse(2 hasta % 2.7), dekübitus ülseri ve Behçet hastalığı( 1 er hasta, % 1.3) gelmektedir. Wright ve arkadaşlarının serisinde(42) ise romatoid artrit ve spondilit 18 hastadan 8 ini içermekte olup, tüberküloz sadece 3 hastada amiloid nedeni olarak bulunmuştur. Bu bulgular göstermektedir ki; bizde sekonder amiloidozis daha sık görülmektedir ve tüberküloz amiloid nedeni olarak bizde ön plandadır. Bunun da nedeni bizdeki hijyenik koşulların ve infeksiyon hastalıklarıyla mücadelenin yetersizliği olarak kabul edilebilir. Ayrıca gerek Kyle(22), gerekse Wright (42) ın serilerinde FMF e yer verilmemiştir. Bizde ise FMF ile birlikte amiloidoz % 21.6(30 hasta) saptanmış olup; bu bulguya göre ülkemizde FMF insidansı oldukça önemli bir yer tutmaktadır ve önemli bir amiloidozis nedenidir. Özer ve arkadaşlarının bir çalışmasında, 20 FMF olgusundan 12 sinde amiloidozis bulguları tespit edilmiş idi(30).

Hastaların cinsiyetini incelediğimizde bizde 104 erkek(% 74.8) 35 kadın(% 25.2) hasta bulunmuş olup bu Kyle ve arkadaşlarının çalışmasında(22) 117 erkek, 76 kadın, Wright ve arkadaşlarının çalışmasında(42) 44 erkek, 17 kadın olarak belirtilen rakamlara uymaktadır. Yani bu hastalık er-

keklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Ancak bunun nedeni hakkında kesin bir delil yoktur.

Hastaların yaş ortalaması bizde 36.2 (15-68) bulunmuş olup bu, Wright ve arkadaşlarının çalışmasında (42) 63.1; Kyle ve arkadaşlarının çalışmasında (22) 60.6 olarak bulunmuştur. Bu da göstermektedir ki, bizde amiloidozis çok daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Buna etken olarak yine bizde infeksiyon hastalıklarının yeterince kontrol altında tutulamaması, ayrıca FMF'in bizde sık görülmesini düşünebiliriz. Çünkü FMF çocukluk yaşlarında ortaya çıkmakta olup, erken yaşlarda amiloidoza neden olmaktadır (28, 30, 38). FMF'in sık görüldüğü yerlerden olan İsrail'de yapılan bir çalışmada Sohar ve arkadaşları (38), 470 FMF olgusunda 125 (% 26.5) amiloidozis bildirmişlerdir. Zemer ve arkadaşları (44) ise Colchicine tedavisi alan ve almayan FMF li olguları karşılaştırmışlar. Tedavi olanlarda amiloidozis % 1.7, olmayanlarda ise % 48.9 olarak 11 yıllık takipte gelişmiştir. Yani Colchicin kullanımı, FMF'e bağlı amiloidozis gelişmesini büyük ölçüde engellemiştir.

Olguların semptomlarının incelendiğinde, ilk planda halsizlik (%100) gelmektedir. Buru sırası ile ödem (%93.5), ateş (% 44.6), karın ağrısı (% 31.7), eklem ağrısı (% 20.9) izlemektedir. Görüldüğü gibi ödem bizim olgularımızda %93.5 gibi önemli bir yer kaplamaktadır. Bu da bizim hastalarımızda böbrek tutulumunun ön planda olduğunu göstermektedir. Yabancı serilerde ise (22, 42) primer amiloidozis ön planda olup, kardiyak semptomlar da buna paralel olarak geniş yer

kaplamaktadır. Yine fizik muayene bulgusu olarak bizde en sık ödem(% 95) saptanmıştır. Bunu sırası ile solukluk (% 64.7), hepatomegali(% 41), asid(% 26.6), splenomegali (% 15.8), hipertansiyon(% 12.2), kardiomegali(%7.2),artrit (% 5.8), dil büyüklüğü(% 1.4) izlemektedir. Akoğlu'nun serisinde ise(2) ödem % 85, hepatomegali % 58, splenomegali % 2, saptanmıştır. Kyle ve arkadaşlarının serisinde(22) ödem % 35, Wright ve arkadaşlarının serisinde(42) ise %50 bulunmuştur, Ve bu bizim bulgularımıza uymamaktadır. Bunlarda hepatomegali ve splenomegali görülme sıklığı(% 45-41, % 7-9) bizdekine benzemektedir. Ancak onlarda dil büyüklüğü, lenf bezi büyüklüğü, karpal tunel sendromu yada cild bulguları gibi daha çok primer amiloidozda görülen bulgular bize oranla daha sık görülmüştür(22,31). Yani aradaki farklılıklar amiloid tiplerindeki farklılıklarla paralel gitmektedir. Ayrıca bizde hastaların hekime daha geç başvurmaları ve tanılarını konduğunda böbrek tutulumu bulgularının belirgin olarak ortaya çıkmış olması da ödemin sık görülme nedeni olabilir.

Olguların laboratuvar özelliklerini incelediğimizde; hematokrit bakılan 137 olgudan 56 sında(% 40.9) hematokrit değeri % 30 ve altında, beyaz küre bakılan 113 olgudan 46 sında(% 40.7) beyaz küre değeri 10.000 ve üzerinde, eritrosit sedimentasyon hızı bakılan 77 olgudan tamamında ESR 20 mm/st ve üzerinde bulunmuştur. Yine bizim hastalarımızdan % 58.1 inde kan üre azotu 40 mgr/dl ve üzerinde,%62.6 sında kreatinin klirensi 30 ml/dk ve altında bulunmuştur.

Bunları Kyle ve arkadaşlarının(22) serisi ile kıyasladığımızda, bizim hastalarımızın hekime başvurduklarında böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulmuş olduğunu görmekteyiz. Bunun başka kanıtları da, bizim hastalarımızın % 93.5'unda idrarda 0.5 gr/dl ve üzerinde protein bulunması, % 69.4'ünde serum albumin düzeyinin 3 gr/lt ve altında bulunması, kolesterol düzeyinin % 59 olguda 250 mgr/dl ve üzerinde bulunmasıdır.

Idrarda Bence Jones proteini primer amiloidozda % 26.7 (bakılan olgu sayısı 15), sekonder amiloidozda % 8 (bakılan olgu 25), myeloma ile birlikte amiloidozda % 50 müsbet bulunmuş olup FMF ile birlikte amiloidozlu 6 hastada bakılıp hiçbirinde müsbet bulunamamıştır. Total bakılan 48 olguda % 14.3 bulunmuştur. Bu , başka çalışmalarda primer amiloidozda % 8(22) ve % 75(31), myeloma ile birlikte amiloidozda ise % 54(22) ve % 77(31) olarak bildirilmiştir. Akoğlu'nun çalışmasında ise primer amiloidozlu 8 hastadan 7 sinde BJP müsbet bulunmuştur(% 87.5). Osserman ve Pıck, primer amiloidozisi olanlarda BJP saptanamamasının teknik yetersizlik nedeniyle olabileceğini, eğer idrar yeterince konsantre edilirse mutlaka BJP varlığının gösterilebileceğini öne sürmektedirler(2). Bizde de bu kadar düşük oranda bulunması kanımızca teknik yetersizliğe bağlıdır.

Biopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Kyle ve Bayrd'ın (27) 236 olgudan oluşan serisinde biopsi sonuçları Tablo IX'da gösterilmiştir.

Tablo IX: Amiloidozisde Biopsi Sonuçları(22)

Biopsi Yeri	Yapılan olgu sayısı	Müspet sonuç(%)
Rektum	119	84
Böbrek	31	90
Karpal tunel	16	94
Karaciğer	23	96
İnce barsak	12	67
Kemik iliği	103	46
Cild	17	82

Daha önce yapılan başka çalışmalarda da rektal biopsi % 75-85 oranında başarılı görülmüş. Böbrek, karaciğer, dalak, myokard biopsilerinde başarı oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir(7). Kemik iliği ve cild biopsisinde ise % 50 civarında bir başarı oranı belirtilmiştir(11). İlk olarak Westermarck ve Stenvist(41) tarafından kullanılmaya başlanan karın cildi yağ dokusu aspirasyonu, Duston ve arkadaşları(11) tarafından da çalışılmış ve 83 olguda 70(% 84) müspet sonuç elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda böbrek biopsisinde % 98.8, rektum biopsisinde % 84.1, karaciğer biopsisinde % 90, dişeti biopsisinde % 50, cildaltı yağ dokusu aspirasyonunda ise % 80 müspet sonuç elde edilmiştir. Bu diğer serilere benzemekle birlikte, böbrek biopsisindeki % 98.8 lik değer diğer serilere göre daha yüksektir.

Burada görüldüğü gibi böbrek, karaciğer, myokard, dalak biopsileri daha yüksek oranda müspet sonuç vermektedir. Ancak

gerek komplikasyon olmaması, gerekse teknik kolaylık açısından karın cildi yağ dokusu aspirasyonu daha tercih edilebilir bir tanı yöntemi olarak kabul edilmelidir. Bu bulguların ışığında biopsi tanısı için öncelikle karın cildi yağ dokusu aspirasyonu denenmeli. Eğer istenen sonuç elde edilemez ise rektum, böbrek, karaciğer v.s. biopsilerine başvurulmalıdır diyebiliriz.

Sonuç olarak, bizim hastalarımızda daha çok sekonder amiloidozis ve buna neden olarak da daha çok kronik infeksiyonlar ve ilk planda tüberküloz görülmektedir. Ayrıca bize gelen hastalar başvurduklarında gerek klinik, gerekse laboratuvar olarak daha önemli derecede afettede bulunmuşlar ve böbrek problemleri ön planda görülmüştür.

## Ö Z E T

Dokularda protein yapısında, amorf, eozinofilik ve hyalin bir maddenin toplanması ile karakterize olan amiloidozis, özellikle bizde Nefroloji Kliniklerine başvuran hastaların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

Hastalığın nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte kişinin immün sisteminde ortaya çıkabilecek bazı bozuklukların olayın patogenezinde sorumlu olabileceği, primer amiloidozisde nedenin humoral, sekonder amiloidozisde ise hücrel immün sistemde bozukluklara bağlı olduğu varsayılmaktadır.

Biz burada kliniğimize başvuran ve çeşitli biopsi yöntemleri ile kesin amiloidozis tanısı konan 139 hastayı klinik ve laboratuvar özellikleri açısından retrospektif olarak inceledik. Ayrıca yapılan biopsileri değerlendirdik ve bunları diğer çalışmalardaki bulgularla karşılaştırdık ve sonuç olarak gördük ki, bizde sekonder amiloidozis daha yüksek oranda (% 54) görülmektedir. Sekonder amiloidozise neden olarak da en önemli hastalık tüberkülozdur. Gelişmiş ülkelerde ise ön planda primer ve myeloma ile birlikte amiloidozis mevcuttur. Sekonder amiloidozis nedeni olarak da bunlarda daha çok Rhomatoid artrit gibi kronik dejeneratif inflamasyonlar ön planda, infeksiyöz nedenler ikinci plandadır.



Ayrıca bizim toplumumuzda hastalar hekime daha geç başvurumaktadırlar ve bu nedenle başvurduklarında genel durumları gerek klinik, gerekse laboratuvar olarak daha bozuk görülmektedir.



## K A Y N A K L A R

1. Abarbanel JM, Frisher S, Osimani A. Primary amyloidosis with peripheral neuropathy and signs of motor neuron disease. *Neurology* 1986; 36:1125-1127.
2. Akoğlu E. Amiloidozisli olgularda klinik bulgular, serum immünkompleks değerleri ve colchicine tedavisinin etkileri 1980, Doğentlik Tezi.
3. Benson MD. In vitro synthesis of the acute phase reactant SAA by hepatocytes. *Annals N.Y.Academy of Sciences* 1982:116-119.
4. Borodic GE, Beyer CK, Millin J, Conke J, Foster CS. Immunoglobulin deposition in localized conjunctival amyloidosis. *Am J Ophthalmology* 1984; 98:617-622.
5. Boyko WJ, Pratt R, Wass H. Functional hyposplenism, A Diagnostic clue in amyloidosis. *Am J Clin Pathol.* 1982;77:745-748.
6. Carroll JD, Gaasch WH, Mc Adam KPWJ. Amyloid cardiomyopathy: Characterization by a distinctive voltage/mass relation. *The American Journal of Cardiology* 1982;49: 9-13.
7. Cohen AS. Amyloidosis. *N.Eng.J.Med.*1967;277:522-530

8. Cohen AS. Amyloidosis. Harrison's Principles of Internal Medicine 1987:1403-1407.
9. Cohen AS, Cathcart ES, Skinner M. Amyloidosis. Current trends in its investigation. Arthritis and Rheumatism 1978;21(1):153-160.
10. Colchicine in Amyloidosis. The Lancet 1986;2(8509):724-725.
11. Duston MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspirations. Am.J. Med. 1987; 82:412-414.
12. Franklin EC, Rosenthal JC, Pras M, Levin M. Recent Progress in Amyloid. Raven Press; 1976:163-174.
13. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Hyposplenism in primary systemic amyloidosis. Ann.Intern.Med.1983; 98:475-477.
14. Glenner,GG. Amyloid deposits and Amyloidosis.N.Eng.J. Med.1980;302(24): 1333-1343.
15. Gorevic PD, Greenwald M, Frangione B, Pras M, Franklin EC. The amino acid sequence of duck amyloid A(AA) protein. The Journal of Immunology 1977; 118(3): 1113-1118.
16. Hornbaker S, Brungardt G, Dunn M. An apparent cure of secondary amyloidosis due to osteomyelitis.Arch. Intern Med. 1986;146:191-192.
17. Isobe T., Osserman EF. Patterns of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence Jones Proteins N. Eng.J.Med.1974,290:473-477.

18. Itescu S. Hepatic amyloidosis. Arch. Intern. Med. 1984; 144:2257-2259.
19. Jacobson IM, Isselbacher KJ. Amyloidosis and hyposplenism with leukocytosis and thrombocytosis. Ann Intern Med. 1983; 98:573.
20. Jensen K, Raynor S, Rose SG, Bailey ST, Schenken JR. Amyloid tumors of the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterology 1985; 80(10):784-786.
21. Kennedy CL, Castro JE. Transplantation for renal amyloidosis. Transplantation 1977; 24(5): 382-385.
22. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: Review of 236 cases. Medicine 1975; 54(4): 271-295.
23. Kyle RA, Greipp PR, Garton JP, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis. Comparison of melphalan/prednisone versus colchicine. Am. J. Med. 1985; 79:708-716.
24. Lai KN, Chan KW, Siv DLS, Wong CC, Yeung D. Pathologic hip fractures secondary to amyloidoma. Am. J. Med. 1984; 77:937-943.
25. Levy DJ, Franklin GO, Rosenthal WS. Gastrointestinal bleeding and amyloidosis. Am. J. of Gastroenterology 1982; 77(6):422-426.
26. Liebman H., Chinowsky M, Valdin J, Kenoyer G, Feinstein D. Increased fibrinolysis and amyloidosis. Arch. Intern Med. 1983; 143: 678-682.
27. Mallet H, Humbert P, Dupond JL, Floris RL. Amyloid deposits in serosal membranes. Arch. Intern. Med. 1985; 145: 2264.

28. Meyerhoff J.FMF: Report of a large family, review of the literature and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine* 1980; 59(1): 66-67.
29. O'Connor CR, Robinow A, Cohen AS. Primary(AL) amyloidosis as a cause of breast masses. *Am J Med* 1984;77: 981-986.
30. Özer FL, Kaplaman E, Zileli Ş. Familial mediterranean fever in Turkey. *Am J Med* 1971; 50: 336-339.
31. Prujansky W, Katz A. Clinical and laboratory findings in primary generalized and multiple-myeloma related amyloidosis. *Canadian Medical Association Journal*,1976; 114:906.
32. Ranlov P. Immunology and pathogenesis of experimental amyloidosis *Danish Medical Bulletin* 1968;15(10):289-296.
33. Ravid M, Shapira J, Lang R, Kedar I. Prolonged DMSO treatment in 13 patients with systemic amyloidosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1982;41:587-592.
34. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis.
35. Schroeder JS, Billingham ME, Rider AK. Cardiac amyloidosis diagnosis by transvenous endomyocardial biopsy. *Am J Med*.1975; 59:269-273.
36. Simpson GT, Strong MS, Skinner M, Cohen AS. Localized amyloidosis of the head and neck and upper aerodigestive and lower respiratory tracts.*Ann.Otol.Rhinol.Laryngol* 1984;93:374-379.

37. Sipe JD, Vogel SN, Sztejn MB, Skinner M, Cohen AS.  
The role of interleukin-I in acute phase SAA and serum amyloid P(SAP) biosynthesis. Annals NY. Academy of Sciences 1982; 116-119.
38. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of literature. Am J. Med.1967; 43:227-250.
39. Tatsuda E, Shirahama T, Sipe JD, Skinner M, Cohen AS.  
Kinetics of SAP and SAA production by cultured mouse liver cells. Annals N.Y.Academy of Sciences 1982.
40. Van Rijswijk MH. Amyloidosis. 1981 baskısı.
41. Westermark P, Stenvist B. A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. Arch.Intern Med.1973; 522-523.
42. Wright JR, Calkins E. Clinical-pathologic differentiation of common amyloid syndromes. Medicine 1981; 60 (6):429-448.
43. Yood RA, Skinner M, Rubinow A, Talarico L, Cohen AS.  
Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis JAMA. 1983; 249(10): 1322-1324.
44. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J.  
Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of FMF J.Eng. J.Med. 1986;314(16):1001-1005.
45. Zilko PJ, Dawkins RL. Amyloidosis associated with dermatomyositis and features of multiple myeloma Am.J.Med. 1975; 59: 448-452.