

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

AMİLOİDOZİSLİ HASTALARDA AA TİPİ AMİLOİDOZİS SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Zülay KAZAK

SAMSUN / 2012

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

AMİLOİDOZİSLİ HASTALARDA AA TİPİ AMİLOİDOZİS SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zülay KAZAK

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. İlkser AKPOLAT

SAMSUN / 2012

TEŞEKKÜR

Bu yoğun tez çalışması sırasında değerli bilgilerinden faydalandığım ve desteklerini esirgemeyen başta İlkser AKPOLAT ve Filiz KARAGÖZ hocalarım olmak üzere tüm hocalarıma, yardımlarını esirgemeyen Patoloji anabilim dalı tüm teknik ekibi ve sekreteryasına, çalışma arkadaşlarıma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi İstatistik bölümü öğretim üyelerine, tüm patoloji ihtisasım boyunca her zaman yanımda olan sevgili eşime, manevi desteklerini hep hissettiğim annem, babam, kardeşlerim, arkadaşlarım ve ocuk bakıcımıza, varlıklarıyla bana en büyük moral kaynağı olan kızlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalıŐmayı destekleyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel AraŐtırma Projeleri Destek Fonu'na da teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür	I
İçindekiler.....	II
Tablo Listesi.....	III
Şekil Listesi.....	IV
ÖZET.....	V
Anahtar Kelimeler.....	VI
ABSTRACT.....	VII
Key Words.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. İSTATİSTİK.....	34
5. BULGULAR.....	34
6. TARTIŞMA.....	52
7. SONUÇLAR.....	56
8. KAYNAKLAR.....	57

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo I: Amiloidozis sınıflandırması.....	4
Tablo II: Reaktif sistemik amiloidozisle birlikte olan durumlar.....	16
Tablo III: Ülkemizdeki Sekonder Amiloidozis Nedenleri.....	17
Tablo IV: Çeşitli hastalıklar ve amiloidoz gelişim tipleri.....	21
Tablo V: 316 Tane Biopsinin Dağılım Tablosu.....	35
Tablo VI : AA amiloid IHK boyama sonucu.....	44
Tablo VII: Materyallerin biopsi dağılım oranları.....	44
Tablo VIII: Yaş aralıklarına göre toplam biopsi sayıları.....	45
Tablo IX: Yaş aralıklarına göre AA pozitiflik oranı.....	46
Tablo X: Yaş aralıklarına göre biopsi yerlerinin oranı.....	46
Tablo XI: Yaşa göre böbrek ve kolon biyopsilerinin oranı.....	48
Tablo XII : 197 hastanın biopsi yerleri ve AA pozitiflik ve negatiflik oranı	50
TabloXIII: Yıl aralıklarına göre AA pozitif ve negatif oranları.....	51

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Amiloid fibrilinin yapısı.....	3
Şekil 2: Amiloid Oluşum Mekanizmaları.....	7
Şekil 3: AA Amiloid oluşum mekanizması.....	14
Şekil 4: Kolon biopsisinde KR ve AA pozitif boyanması(x100)	36
Şekil 5: Troid biopsisinde pozitif KR ve negatif AA boyanması(x100)	37
Şekil 6: Kemik iliği biopsisinde KR ve AA pozitif boyanan Vasküleyapıduvarı(x100).....	38
Şekil 7: Kemik iliği biopsisinde KR ve AA pozitif boyanan vasküler yapı duvarı(x200)	39
Şekil 8: Böbrek biopsisinde KR ve AA pozitif boyanması (x200).....	40
Şekil 9: KR pozitif Böbrek biopsisinde tübül epitellerinde yalancı pozitif boyanması (x400).....	41
Şekil 10: Böbrek biopsisinde KR ve AA negatif boyanma(x100).....	42
Şekil 11: Dalak biopsisinde KR ve AA pozitif boyanması (x100).....	43
Şekil 12: Yaşa göre toplam gözlemlerdeki pozitif çıkma histogramı	47
Şekil 13: Yaş aralıklarına göre AA pozitiflik ve negatiflik oran histogramı.....	47
Şekil 14: Yaş aralıklarına göre böbrek ve kolon biopsi sıklığı histogramı.....	48

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı bölgemizdeki amiloidozisli hastalarda AA tip Amiloidozis sıklığını saptayarak amiloid tipleri hakkında yol gösterici olmak, ayrıca hastaların bu tiplere göre tedavi seçeneklerini belirlemede klinisyene yardımcı olmaktır.

Gereç-Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D. arşivinden 1984'ten 2012 yılları arasında amiloid pozitif tanı almış tüm biopsiler tarandı. Toplam 316 adet biopsi saptandı. Her olguya ait preparatlar ışık mikroskopunda gözden geçirildikten sonra ,uygun parafin bloklarından 5 mikronda alınan kesitlere Kongo Red histokimyasal boyama ve Amiloid A immünohistokimyasal boyama yapıldı. Kongo Red ve AA boyanmış preparatlar eş zamanlı olarak değerlendirildi. Kongo Red ile yeşil refle veren alanlarda ,AA antikoru ile zayıf veya kuvvetli boyanma görülen alanlar AA ile pozitif kabul edildi.

Bulgular: Tekrarlı biopsiler ve yetersiz doku kalmış materyaller çıkarıldığında AA boyasını değerlendirebildiğimiz 197 hasta kaldı. Buna göre AA pozitif olgu sayısı 167 (%84,8) ,negatif olgu sayısı 30 (%15,2) olarak bulunmuştur. Bu oranın ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla korele olduğu görülmüştür. Toplam gözlemin %53,3 'ü böbrek biopsisidir. Bunların %89,5'i AA (+),%10,5'i AA negatif bulunmuştur. Yaş aralıklarına göre değerlendirildiğinde ise küçük yaşlarda AA pozitiflik oranı , ileri yaşlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuçlar: Bölgemizde amiloid pozitif olgularda AA pozitiflik oranı %84,8 olarak bulunmuştur. Bu oranın yüksek olması nedeniyle kliniğimizde amiloidozis olgularını belirlemede Kongo Red ile birlikte AA immünohistokimyasal çalışmanın eş zamanlı uygulanmasının yararlı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler:

- Amiloid A
- Amiloidozis
- Kongo Red
- Herediter
- Transtretin

ABSTRACT

Aim: This study aims to establish the frequency of AA type Amyloidosis for patients with amyloidosis in our region, provide guidance about amyloid types and help the clinicians determine the treatment options for the patients based on these types.

Material- Method: All biopsies diagnosed as amyloid positive between 1984 and 2012 were reviewed from the archive of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Department of Pathology. Totally 316 biopsies were found. Preparates of each case were examined in the light microscop, and the sections extracted from appropriate paraffin block at 5 micron were exposed to Congo red histochemical staining and Amyloid A immunohistochemical staining. Congo red and AA stained preparates were assessed simultaneously. Areas with AA antibodies as well as weak and strong staining were accepted to be AA positive if green birefringence was detected when stained with Congo red.

Findings: After excluding the repeated biopsies and materials with insufficient tissue, 197 patients remained to evaluate the AA staining. According to this, the number of AA positive cases was 167 (84,8%) and that of negative cases was 30 (15,2%). This rate was found out to be correlated with other studies conducted in our country. Kidney biopsies constituted 53,3% of the total observation. Of these, 89,5% was AA (+) and 10,5% was AA (-). When evaluated based on the age ranges, positive rate of AA turned out to be higher in early ages when compared to the older.

Results: AA positive rate of amyloid positive cases was found out to be 84,8% in our region. Since this rate is somewhat high, it is considered that administration of Congo Red and AA immunohistochemical study simultaneously would be useful in determining the amyloidosis cases in our clinic.

Key Words:

- Amyloid A
- Amyloidosis
- Congo Red
- Hereditary
- Transthyretin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Amiloidozis amiloid denilen çözünmez, fibröz yapıdaki proteinlerin, vücutta çeşitli organ ve dokularda hücreler arasında patolojik olarak depolanması ile karakterize sistemik bir hastalıktır.

Kongofilik fibrilerin hücre dışında birikimi ile oluşan amiloidozisin, çeşitli alt tipleri vardır. Amiloidozisin en sık görülen iki tipi AL ve AA amiloid tipleridir. Özellikle AA dışı amiloidozis olgularının immünohistokimyasal olarak ayırıcı tanısı zor olmaktadır. Bu nedenle klinik ve patolojik değerlendirme dikkatli yapılmalıdır. Amiloidozisin tedavisi amiloidoz tipine bağlı olduğundan amiloid tiplerinin belirlenmesi ile hastaların tedavi seçenekleri artmaktadır. Amiloid tipi tayin edildikten sonra erken başlanan tedaviyle prognoz dramatik olarak farklılık göstermektedir. Amiloidoziste tedavi seçenekleri genişledikçe, amiloidi uygun tiplendirme ve erken teşhis gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Amiloidi tiplendirmede, immünohistokimya standard tekniktir ve özenle yapılan amiloid tiplendirme kritik önem taşımaktadır (1).

Ülkemizde amiloidozis yaygın bir sorun olmakla birlikte bu konuda yapılan çalışma sayısı ve ilgili bilgiler sınırlı sayıdadır. Bu çalışmanın amacı, bölgemizdeki amiloidozisli olgularda AA tip amiloidozis sıklığını saptayarak, amiloid tipleri hakkında yol gösterici olmak, ayrıca hastaların bu tiplere göre tedavi seçeneklerini belirlemede klinisyene yardımcı olmaktır.

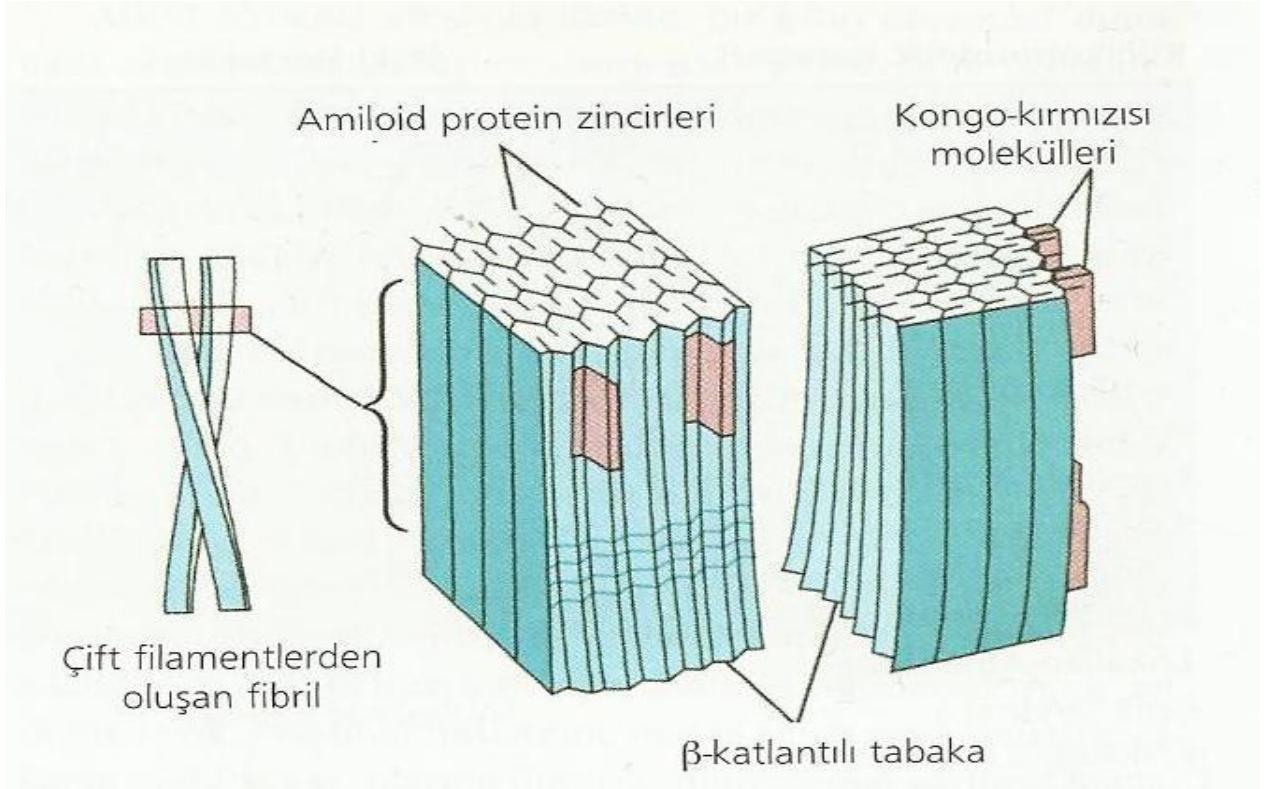
AA dışı amiloidoz sıklığının yüksek bulunması halinde amiloidozisli tüm hastalarda amiloid tiplerinin belirlenmesi gündeme gelecek ve hastaların ilerideki tedavi seçenekleri artacaktır. Ülkemizde amiloidoz ile yapılan çalışmalar daha çok AA amiloidoz ile sınırlıdır ve çalışma sayısı çok azdır. Bu çalışma ile AA ve AA dışı amiloidoz sıklığı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Amiloidozis

Amiloidozis, vücudun çeşitli organ ve dokularında, hücreler arasında biriken, ilerleyici birikim yoluyla komşu hücrelere uzanarak buralarda basınç atrofisi oluşturan, protein yapısında, eosinofilik, hyalini, ekstraselüler madde birikimidir. Patogenezinin anormal protein katlanmaları ile ilişkili olması yanı sıra, amiloidozis, immün sistem komponentlerini içeren sistemik bir hastalıktır, ancak primer immünolojik anormalliklerden kaynaklandığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Amiloidi diğer hyalin birikimlerden (örn,kollajen,fibrin) ayırmak için bir çok histokimyasal teknikler kullanılmaktadır. Işık mikroskobunda doku birikimlerine pembe ya da kırmızı renk veren Kongo kırmızısı en sık kullanılanıdır; ve polarize mikroskopta bu boya ile amiloidin ışığı çift kıran elma yeşili renginde boyanma özelliği oldukça spesifiktir.

Bütün birikimlerin aynı görünüm ve boyanma karakteristiği göstermesinden dolayı amiloid tiplerinin kimyasal olarak da birbirinden çok farklı olmadığı yeterince açıktır(2,3). Birçok etyolojik faktör, değişik kimyasal özelliklerde amiloid birikimine neden olurken, amiloid fibrilleri tek tip morfolojik yapıya sahiptir. Dallanma göstermeyen, 5-10 nanometre (nm) genişlikte, her fibrili 3 nm çapında herbiri kendi etrafında kıvrılarak dönen, iki veya daha filamentöz alt gruptan oluşmaktadır. Amiloid fibrilleri çözünür değildir, proteolitik etkilere dayanıklıdır. Doku yapısını bozarlar ve dokunun doğal elementlerinin kaybına yol açarlar. Amiloid fibrilleri karakteristik olarak β (beta) katlantılı tabaka diziliminde olup, bu dizilim şekli, amiloidoz için ayırt eden fiziksel bir özelliktir(Şekil 1). Klinik tablo veya kimyasal nitelik ne olursa olsun bu yapılanma görülür ve Kongo kırmızısı ile boyanan amiloidin farklı boyanmasından ve çift kırılımdan sorumludur(4,5).



Şekil 1: Amiloid fibrilinin yapısı (5)

2.1.1 Amiloidin kimyasal yapısı :

Amiloid materyalinin yaklaşık %95'i fibriler proteinlerden oluşmuştur, kalan %5 i ise P komponenti ve diğer glikoproteinlerden oluşmaktadır. Son araştırmalarda amiloid birikimlerinin, 25 farklı tip protein ve bunların varyantlarından geliştiği saptanmıştır. Amiloidin klasifikasyonu, prekürsör protein olarak adlandırılması fibril protein tipi baz alınarak yapılmaktadır (6).

Aşağıda yaygın olarak kullanılan bir sınıflamada, insanlarda amiloidojenik olarak kabul edilen 24 değişik protein yapısındaki öncül proteinler gösterilmiştir: (tablo1)

Tablo I: Amiloidozis sınıflandırması

Amiloid Protein	Öncül Protein	Sendrom yada doku tutulumu
AL	Ig λ , primer Ig κ	Primer, Myelom ilişkili
AH	Ig Ağır zincir	Primer, Myelom ilişkili, Ailesel
ATTR	Transthyretin	Senil sistemik kardiyak
A β_2 M	β_2 mikroglobulin	Hemodiyalize bağlı
AA	(Apo) serum AA	Sekonder, reaktif
AApoA-I	Apolipoprotein A-I	Ailesel
AApoA-II	Apolipoprotein A-II	Ailesel
Agel	Gelsolin	Ailesel
Alys	Lizozim	Ailesel
Afib	Fibrinogen α -zincir	Ailesel
Acys	Cystatin C	Ailesel
Abri	ABriPP	Ailesel demans

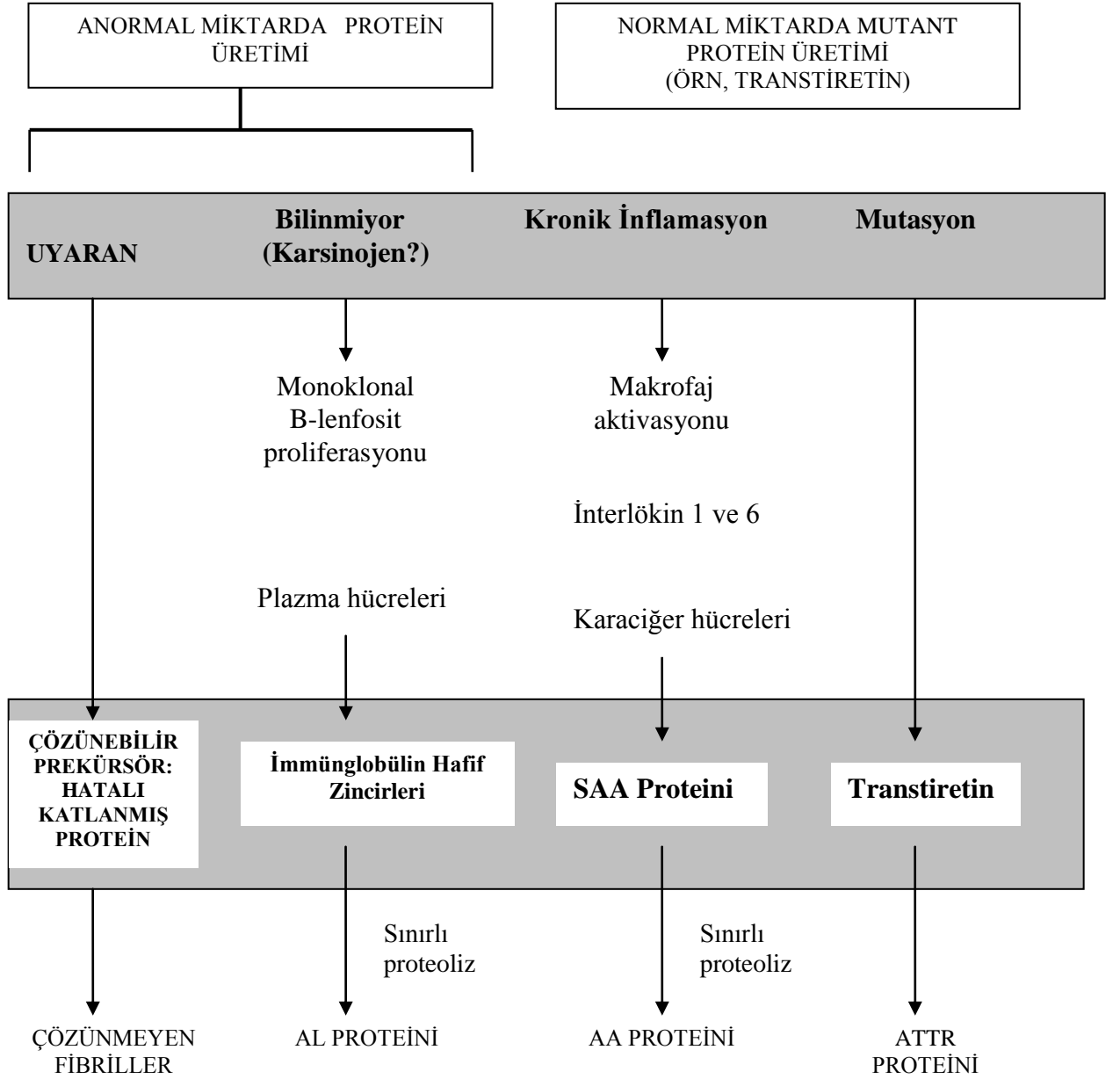
Adan	ADanPP	Ailesel demans
A β	A β protein prekürsör (A β PP)	Alzheimer demans
AprP	Proin protein	Spongiform ensefalopati
Acal	(Pro) kalsitonin	Tiroid medüller karsinom
AIAPP	İslet amiloid	Langerhans adacıklarında, tip-2 diyabetes mellitus, İnsülinoma
AANF	Atrial natriuretik faktör	Kardiyak atria
Apro	Prolaktin	Hipofiz, Prolaktinoma
Ains	İnsülin	Iatrojenik
Amed	Laktadherin	Senil aortik, media
Aker	Kerato-epitelin	Kornea; ailesel
A(Tbn)	İsmlendirilmemiş	Epitelyal odontojenik tümör
Alac	Laktoferrin	Kornea, ailesel

Amiloid proteinlerinin biyokimyasal olarak tanımlanmış farklı formlardan üç tanesi en sık görülür: (1) AL (amiloid hafif zincir /‘amyloid light chain’), plazma hücrelerinden kaynaklanır ve immüoglobulin hafif zinciri içerir; (2) AA(amiloid-ilişkili /’amyloid associated’), karaciğerde sentezlenen tek immüoglobulin

olmayan protein ve (3) A β amiloid, Alzheimer hastalığının serebral lezyonunda bulunur.

AL proteini, immünoglobulin hafif zincirlerinin tamamından, hafif zincirin NH terminali parçalarından veya her ikisinden oluşur. Analiz edilen AL proteinlerinin çoğu λ hafif zincir veya parçalarından oluşur, bazı olgularda ise κ gösterilmiştir. Tahmin edilebileceği gibi AL tipindeki amiloid fibril proteini, immünoglobulin salgılayan hücrelerce üretilir ve birikimleri bazı monoklonal B hücre poliferasyonları ile ilişkilidir.

İkinci major sınıf amiloid fibril proteini (AA), immünoglobulinlerle yapısal benzerlik göstermez. Molekül ağırlığı 8500'dür ve 76 amino asit kalıntısı içerir. AA proteini sekonder amiloidoz denilen klinik durumlarda bulunur. AA fibrilleri, karaciğerde sentezlenen ve lipoproteinlerin HDL3 altgrubu ile birlikte dolaşımda bulunan, SAA (serum amiloid-ilişkili /serum amyloid associated) proteini denen serumdaki daha büyük (12.000 dalton) bir prekürsör proteinden kaynaklanır (7,8). (Şekil 2)



Şekil 2: Amiloid Oluşum Mekanizmaları

β -amiloid protein ($A\beta$), β_2 -mikroglobulin ile karıştırılmaması gereken, Alzheimer hastalığındaki serebral plakların esas yapısını ve Alzheimer'lı hastaların serebral kan damarlarında biriken amiloidi oluşturan 4000-daltonluk bir peptittir. $A\beta$ proteini amiloid prekürsor proteini denen daha büyük bir transmembran glikoproteininden köken alır.

Santral sinir sistemindeki prion hastalığı olgularının küçük bir bölümünde, kötü katlanmış prion proteinleri ekstraselüler aralıkta birikir ve amiloid proteininin spesifik yapısal ve boyanma özelliklerini kazanır. Bu yüzden prion hastalıkları bazen lokal amiloidoz örneği olarak değerlendirilirler(9).

Ek olarak, daha önce de belirtildiği gibi, diğer minör bileşenler amiloidde her zaman bulunur. Bunlar serum amilod P bileşeni, proteoklikanlar ve yüksek sülfatlı glikozaminoglikanlardır. Serum amilod P proteini, fibrilleri stabilize ederek ve ortadan kaldırılmalarını azaltarak amiloid birikimine katkıda bulunabilirler(7).

2.1.2 Patogenez

Amiloidoz, ekstraselüler dokularda fibriller şeklinde biriken ve normal fonksiyonları bozan anormal katlanmış proteinlerden kaynaklanır. Kötü katlanmış proteinler, sonuçta dokularda biriken oligomer ve fibrillerin oluşumuna yol açacak biçimde genellikle kararsızdır ve self-associate (kendi içinde birleşen) karakterdedir. Bu birbirinden farklı durumların amiloidoz ile birlikte görülmesinin nedeni, her birinin kötü katlanmaya eğimli yoğun protein üretimine yol açması olabilir. Amiloidi oluşturan proteinler iki genel kategoriye ayrılırlar:

- 1: Uygunsuz olarak katlanmaya kalıtsal olarak yatkın normal proteinler bir araya gelir, fibrilleri oluşturur ve yapımları arttıkça fibrillerin oluşumu da devam eder.
- 2: Yapısal olarak kararsız olan mutant proteinler kötü katlanmaya ve sonuçta agregasyona yatkındır(2,10).

Normalde kötü katlantılı proteinler hücre içinde proteazomlarda veya hücre dışında makrofajlar tarafından ortadan kaldırılırlar. Amiloidozda bu kalite kontrol

mekanizması o kadar bozulmuştur ki; çok fazla miktarda kötü katlantılı protein hücre dışında birikmektedir(2). İleri sürülen bu mekanizma amiloid formlarının çoğunu açıklayabilir. Amiloid oluşum mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak tüm amiloid formlarında, dolaşımda bulunan, çözünebilir serum öncüllerinin (Ig hafif zincir, SAA, β_2 Mikroglobulin) miktarında artış olduğu bilinmektedir. Bu öncüller, proteolitik yıkımla veya bazı süreçler sonucunda amiloid formlara dönüşürler. Örneğin SAA, inflamasyon sırasında üretilen IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerin etkisiyle karaciğer hücrelerinde sentezlenir; böylece uzun süreli inflamasyon, SAA düzeyinde artışa ve sonunda AA formunda amiloid birikimine yol açar. SAA aynı zamanda akut faz belirleyicilerindedir ve kronik inflamatuvar uyarı ile yüksek değerlere ulaşır. Fakat çoğu durumda amiloidoza yol açmaz. Diğer bir deyişle her kronik inflamasyon sonucu amiloidoz gelişmemektedir. Çünkü tek başına artmış SAA düzeyi amiloid depolanması için yeterli değildir. Amiloidoz gelişen hastalarda SAA'nın metabolize edilmesinde bir yetersizlik vardır. Ancak bundaki yetersizliğin nedeni tam bilinmemektedir(11,12). Bunun iki muhtemel açıklaması yapılmaktadır. Bir görüşe göre, SAA normalde monosit kaynaklı enzimlerin etkisi ile eriyebilen son ürünlere parçalanır. Bu mantığa uygun olarak, amiloidozis gelişen bireylerde SAA'nın yetersiz yıkımına ve böylece eriyemeyen AA moleküllerinin oluşumuna yol açan enzim defektleri olabilir. Alternatif olarak, SAA molekülündeki genetik kaynaklı yapısal bir anormallik makrofajlar tarafından yıkılmaya direnç kazandırmaktadır. İmmünoisit diskrazilerinde, immünoglobulinin hafif zincirlerinde fazlalık vardır ve in vitro olarak imminoglobulin hafif zincirlerinin proteolizi ve sonuçta amiloid elde edilebilir. Kusurlu yıkılma yine devreye girer ve belki de belirli hafif zincirler tam proteolize dirençlidirler. Ancak amiloid birikimlerinde immünoglobulin hafif zincirlerine spesifik dizilim motifi yoktur.

Aşağıda ayrıntılı bahsedilecek olan, Amerikada herediter amiloidozisin en sık görülen tipinde ise, diğer amiloid fibrillerinde olduğu gibi birikim, 'transtiretin'lerin

aşırı yapımının sonucu değildir. Genetik olarak tanımlanmış yapısal değişimlerin, ‘transtretin’leri kötü katlanmaya ve kümelenmeye yatkın ve proteolize dirençli hale getirdiği ileri sürülmüştür(7).

2.1.3 Amiloidozis sınıflaması:

Amiloidoz sınıflaması klinik ve biokimyasal olarak yapılır. Klinik olarak sistemik ve lokal diye ikiye ayrılmıştır. Sistemik amiloidozis de, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır.

Her birkaç yılda bir toplanan kendini bu işe adanmış akademisyenlere göre, amiloid klinik sendromlara göre değil, AL, AA VE ATTR gibi yapılarındaki kimyasal fibrillere göre sınıflandırılmalıdır(13). Amiloid bir çok organ sistemini tutacak şekilde sistemik (jeneralize), veya birikimler kalp gibi tek bir organa sınırlı olduğunda lokalize olabilir. Bu ayrımı ise amiloidin bir çok farklı biyokimyasal formu sağlar.

Klinik olarak, kısmi immunosit diskrazisi ile birlikte olduğunda sistemik veya jeneralize tip primer amiloidozis, altta yatan kronik inflamatuvar veya doku hasarı işlevinin bir komplikasyonu şeklinde ortaya çıktığında ise sekonder amiloidozis olarak alt sınıflara ayrılır. Herediter veya familyal amiloidozis ise, bir çok farklı organ tutulumu gösteren ayrı bir grubu oluşturur.

2.1.3.1 Amiloidozis ile birlikte olan immünosit diskrazileri (primer amiloidozis):

Bu kategorideki amiloidin dağılımı genellikle sistemiktir ve AL tipindedir. AL Amiloidozis (primer amiloidozis), multiple myelom, plazma hücre diskrazileri, bazen de malign lenfoma ve makroglobulinemileri kapsayayan B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkilidir. İmmünglobulin hafif zincirinden gelişirler(14). Yılda yaklaşık olarak 1275 ile 3200 arası yeni olgu ile, birleşik devletlerdeki en yaygın amiloidozis tipidir. Olguların çoğunda hastalarda bir plazma

hücre diskrazisi formu bulunmaktadır. En iyi tanımlanmış olanı, iskelet sisteminde çok sayıda osteolitik lezyonlarla karakterize bir plazma hücreli tümör olan myelomlu hastaların %5-15 inde görülen sistemik amiloidozdur. Malign B hücreleri karakteristik olarak serum elektroforezinde M(myeloma) protein piki oluşturan anormal miktarda tek bir spesifik immünooglobulin (monoklonal gammopati) sentezlerler. Tüm immünooglobulin moleküllerinin sentezine ek olarak sadece λ veya κ tipindeki hafif zincirler (Bence Jones proteini olarak adlandırılır) serumda artabilir ve saptanabilir. Bence Jones proteinleri küçük molekül boyutları nedeniyle sıklıkla idrarla atılırlar. Amiloid birimleri, artmış olan aynı hafif zincir proteinini içerir. Amiloidoz gelişen myelom hastalarının neredeyse tamamının idrarında ve/serumunda, Bence Jones proteinleri vardır; ancak serbest hafif zincire sahip olan myelom hastalarının büyük çoğunluğunda amiloidozis gelişmez. Bundan dolayı, serumda ve idrarda artmış Bence Jones proteinlerinin tek başına varlığının, amiloidozis oluşturmak için yeterli olmadığı açıktır.

AL amiloidli hastaların büyük çoğunluğunda klasik multiple myelom ya da herhangi bir diğer aşikar B hücreli neoplazi yoktur; böyle olgular, eşlik eden başka bir hastalığın olmadığı amiloid birikimlerinin klinik özelliklerinden dolayı geleneksel olarak primer amiloidoz olarak sınıflandırılmıştır. Buna karşın, böyle olguların neredeyse tamamında monoklonal immünooglobulinler veya serbest hafif zincirler serumda veya idrarda bulunabilir. Ayrıca bu hastaların çoğunda muhtemelen AL proteinin prokürsörlerini salgılayan kemik iliğinde plazma hücre sayısında hafif bir artış vardır. Bu hastalarda tümör kitlesi oluşturmaktan çok anormal protein üretimi olan altta yatan bir B hücre diskrazisi bulunur. Son çalışmalar bu hastaların bir çoğunda, neoplastik klonların varlığını düşündüren kromozomal translokasyonları ortaya çıkarmıştır(15).

Batı ülkelerinde AL amiloidozis, sistemik amiloidozisin en sık tipidir ve monoklonal Ig hafif zincirinden gelişir. Ortalama yaş 60 olup erkek baskındır(16).

AL amiloidozisin temel klinik bulguları nefrotik sendrom, konjestif kalp

yetmezliği, periferel n6ropati ve hepatomegalidir. Yarısından fazlasında iki veya daha fazla organ tutulur. % 70 hastada ise renal tutulum vardır(8). 44 yaş 6zeri, diabetik olmayan nefrotik sendromlu hastaların % 10'undan fazlasında AL amiloidozis vardır(17).

AL amiloidozis, restriktif kardiomyopatiye sebep olur(18). Hepatik tutulum %22 hastada olur ve hepatomegaliyle birlikte alkalen fosfataz y6kselmesiyle karakterizedir(19).

Yaklaşık %20 hastada semptomatik periferel ve otonom sinir sistemi tutulumu olur. AL amiloidozisli hastaların yaklaşık yarısında iki yılda bilateral karpal t6nel sendromu gelişir, bu da ilk iki yıl içinde AL amiloidoz teşhisinin gerekli olduğunu g6sterir(20).

AL amiloidozisli hastaların %10'unda, makroglasi, g6zler etrafında kutan6z ekimoz (rakun g6z) ile birlikte omuz pedi belirtisi, patogonomik olarak değerlendirilir.

Uzun zamanlardan beri AL Amiloidozisde, kardiak 6l6m6n myokardın amiloid tarafından yoğun tutulumuyla ilişkili olduğu bilinse de infiltrasyon derecesi tek başına kalp yetmezliği ve survi ile korele değerildir (21).

Yapılan bir çalışmada, Ig hafif zincirinin, ekstrasel6ler fibril birikiminden bağımsız olarak, hızlı ilerleyiş ve kardiomyopati patogenezinde direkt katkısı olduğu g6sterilmiştir(22).

2.1.3.2 Reaktif sistemik amiloidozis (AA Amiloidozis):

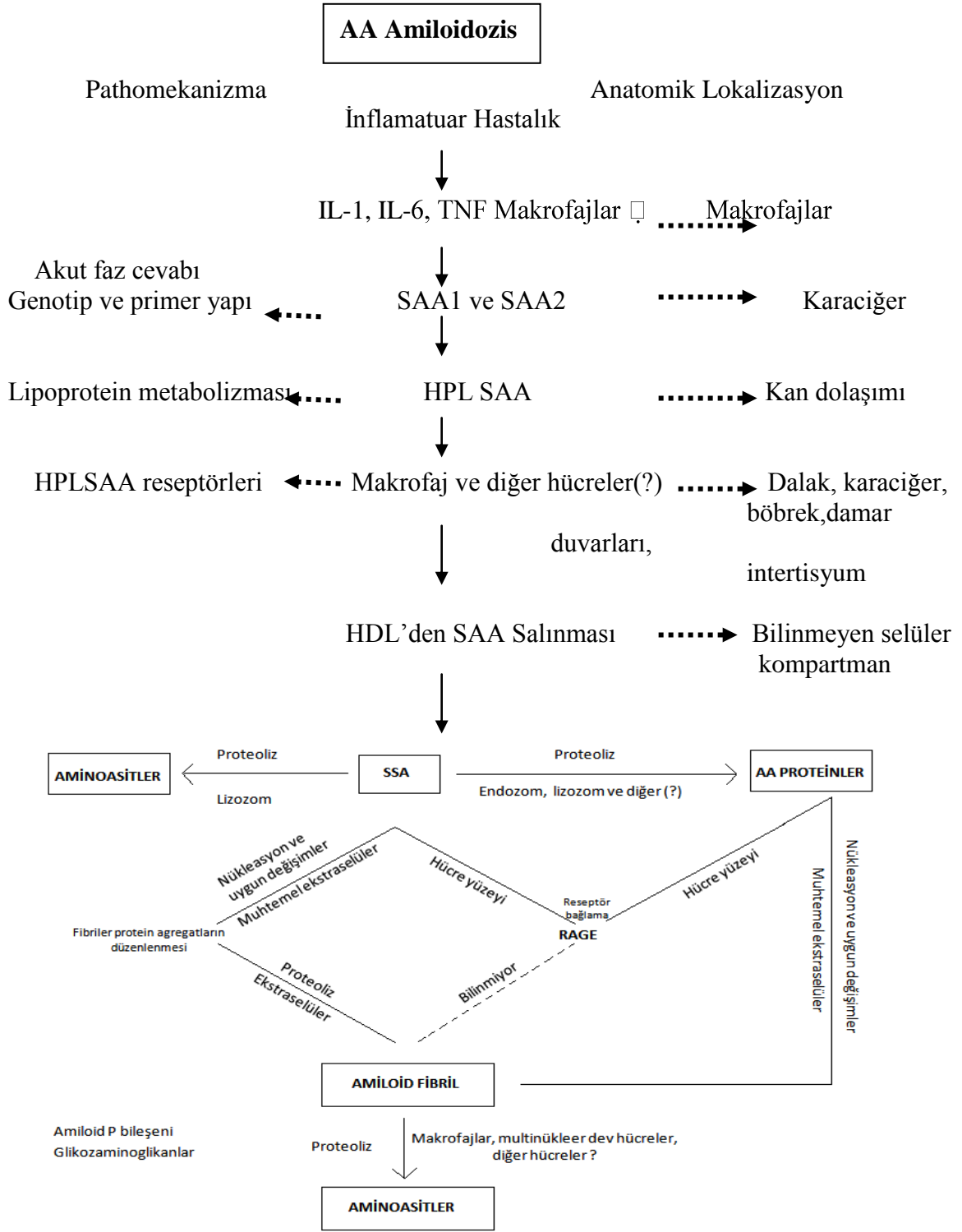
Bu t6rdeki amiloid birikimleri dağılım olarak sistemiktir. AA proteininden oluşur. Bu kategori birlikte olduğu enflamatuar bir duruma ikincil olduğundan 6nceleri sekonder amiloidoz olarak adlandırılırdı. Reaktif sistemik amiloidoz ile ilişkili durumların çoğunda bir çok farklı infeksiy6z ve infeksiy6z olmayan kronik durumların neden olduğu uzamış h6cresel yıkım mevcuttur. Bir zamanlar altta yatan en 6nemli nedenler t6berk6loz, bronşektazi ve kronik osteomyelit iken, etkin

antimikrobiyal kemoterapinin bulunmasıyla bunlar önemini kaybetmiştir. Şimdilerde, reaktif sistemik amilodozis daha sıklıkla romatoid artrit, anklizan spondilit gibi diğer bağ dokusu hastalıklarının ve özellikle Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olmak üzere inflamatuvar bağırsak hastalıklarının komplikasyonu olarak görülmektedir. Bunların içinden en sık eşlik eden durum romatoid artritdir. Romatoid artriti olan hastaların yaklaşık %3 ünde amiloidozisin geliştiği, etkilenenlerin yarısının klinik olarak belirti verdiği belirtilmiştir . Subkütan enjeksiyon yoluyla eroin kullananlarda da jeneralize AA amiloidozis gelişme oranı yüksektir. Bu grup hastalardan narkotik bağımlılarının ‘cilt patlamaları’ ile ilişkili kronik deri infeksiyonları, amiloidozisten sorumlu görülmektedir. Reaktif sistemik amiloidozis yine, renal hücreli karsinom ve hodgkin hastalığı ile birliktelik gösterebilir (7).

Serum Amiloid A(SAA), AA amiloidoziste depolanan AA fibröz proteinin öncü proteindir(Şekil 3). Amiloid A, serum protein prekürsör (SAA)’dan köken alır. SAA, tipik olarak kronik inflamatuvar durumlarda yükselir. Amiloid A proteini de, SAA’nın tamamlanmamış proteolitik aktivite ürünüdür(23).

Sekonder Amiloidozis vakalarında izole edilen protein, AA amiloid proteindir. 8500 dalton ağırlığında ve 76 aminoasit içermektedir.

AA amiloidosis, akut faz cevabı yokluğu veya yükselmiş serum SAA seviyesi olmadan belirmez (24).



Şekil 3: AA Amiloid oluşum mekanizması(24)

Sistemik amiloidozisin yaklaşık %45'i AA amiloidozistir. AA amiloidozis sebepleri daha çok ankilozan spondilit, romatoid ve juvenil artrit gibi romatizmal hastalıklar, sarkoidoz-Crohn hastalığı-ülseratif kolit ve Rosai Dorfman Hastalığı gibi idiopatik hastalıklar ve FMF gibi kalıtsal hastalıklar, tbc ve lepra gibi infeksiyöz hastalıklar, Mazotelyoma ve Hodgkin Hastalığı gibi malign tümörlerdir(24).

Amiloid, vasküler yapı duvarlarında belirmeden önce, dalakta ve sonra bunu izleyerek karaciğer ve böbrekte birikir, bunun tam sebebi bilinmemektedir. Ancak bazı görüşlere göre AA amiloid prekürsör proteininin bir apolipoprotein olmasından dolayı lipid ve kolesterol metabolizmasının temel yerlerinden olan, dalak, karaciğer ve böbrekte önce birikim olması doğaldır. Yine de bu görüşlerin deneysel olarak doğrulanması gerekmektedir(24).

Sistemik AA amiloidozisin en sık ilk klinik bulgusu proteinürüdür ve albuminürinin derecesi prognozla koreledir(25).

Kalbin yaygın tutulumuyla kardiak yetmezlik görülmesinin yanında, yaygın böbrek tutulumuna bağlı adrenokortikal yetmezlik görülebilir.

Amiloid küçük miktarda biriktiğinde daha kolay farkedilir. Oysa büyük miktarlarda yaygın biriktiğinde, ciltte ve memede elastozisle, intestinal biyopsilerde ise kollagenöz kilitte karışabilir(24).

SAA genleri kromozom 11p15.1'de lokalizedir(26,27). Uzun süredir bilinir ki; AA Amiloidozis, uzun süre devam eden inflamatuvar ve/veya enfeksiyöz hastalıklar sonrasında ortaya çıkar. Bu yüzdendir ki; potansiyel kronik veya rekürren inflamatuvar hastalıkların erken evrelerinde pek beklenmez. Bununla birlikte nadir durumlarda, inflamatuvar hastalığın klinik olarak belirlediği yılda da ortaya çıkabilir(28). AA amiloidozise neden olan hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo II: Reaktif sistemik amiloidozisle birlikte olan durumlar

Kronik İnflamatuvar Hastalıklar	Kronik mikrobiyal enfeksiyonlar	Malign Hastalıklar
Romadoid artrit	Tüberküloz	Hodgkin hastalığı
Ankilozan spondilit	Bronşiektazi	Hairy cell lösemi
Psöriasis ve psöriatik artrit	Kronik piyelonefrit	Renal karsinom
Reiter sendromu	Lepra	Bazal hücreli karsinom
Juvenil kronik artrit	Dekübit ülserleri	Genitotüriner sistem karsinomları
Behçet Hastalığı	Osteomyelit	Akciğer karsinomları
Crohn Hastalığı	Whipple hastalığı	
Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)		

AA Amiloid depolanması herhangi bir semptom vermeden çok yaygın olabilir(29). Klinik olarak AA Amiloidoziste, gidişatın semptomatik veya sessiz olacağı bilinmemektedir. AA Amiloidozisin teşhis esnasındaki baskın özelliği, proteinüri ve renal yetmezlikle giden renal disfonksiyondur. Tedavi edilmezse, renal transplantasyonu gerektiren son dönem böbreğe doğru ilerler. Bu nedenle RA'lilerde

proteinüri gelişmesi, AA amiloidozis şüphesini de akla getirmelidir(16). Periferik kanda yaymada ‘Howell-Jolly body’lerin görülmesi ise splenik tutulumu akla getirmelidir. AA amiloidozis gastrointestinal tutulum, malabsorbsiyon, pseudoobstrüksiyon, kusma ve direkt submukozal infiltrasyona sekonder diare ile gider, Guatr da AA amiloidozisin bir işareti olabilir (30).

2002 yılında ülkemizde 287 hasta ile yapılan bir çalışmada AA amiloidozisli hastalardaki altta yatan sebepler gösterilmiştir. Buna göre ülkemizde sekonder amiloidozis nedenleri Tablo 3’de gösterilmiştir(31).

Tablo III: Ülkemizdeki Sekonder Amiloidozis Nedenleri(32)

Hastalık	N	%
AAA (FMF)	183	64
Tüberküloz	28	10
Bronşiektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı	18	6
Romatoid artrit	12	4
Spondiloartropati	10	3
Kronik osteomyelit	7	2
Diğerleri (Behçet hastalığı, Castleman hastalığı, Stil hastalığı)	14	4
Bilinmeyen	21	7
Total	287	100

AA Amiloidozis ayrıca herediter otoinflamatuvar hastalıklarda da ortaya çıkabilir. Bunların da en sık olanı FMF’dir(32,33).

2.1.3.3 Hemodiyaliz ile ilişkili amiloidozis:

Böbrek yetmezliği nedeniyle uzun süre hemodiyaliz alan hastalarda $\beta 2$ mikroglobulin birikimine bağlı olarak amiloidoz gelişebilir. Bu protein böbrek hastalarının serumlarında yüksek konsantrasyonda bulunur ve diyaliz membranlarından filtre olamadığı için dolaşımda kalır. Bazı serilerde , uzun süreli diyaliz hastalarında %60-80 e varan oranlarda sinoviyumda, eklemlerde ve tendon kılıflarında amiloid birikimleri geliştiği bildirilmiştir(7). Uzun süre hemodialize giren hastalarda $\beta 2$ mikroglobulinin fibriler birikimi ciddi bir komplikasyondur. $A\beta 2$ Mikroglobulin tipi amiloidozisin erken klinik bulgusu karpal tünel sendromu ve kronik artraljidir(34).

Visseral organ tutulumu hemodializin 15.yılından sonra görülür. (35,36)

2.1.3.4 Herodofamilyal amiloidoz :

Transtretinden türeyen amiloid (ATTR) Amerika’da herediter amiloidozisin en sık görülen tipidir(37). ATTR, sistemik olmasına rağmen renal tutulum siliktir, tipik olarak polinöropati ve kardiak tutulum daha sıktır(1). İlginç bir şekilde, yaşlı hastalarda vahşi tip transtretin, senil kardiak amiloidozise (SCA) neden olabilir. Bunlardaki sağkalım AL tipinin kardiak tutulumundan daha uzundur(38).

Herediter Amiloidozis olgularının çoğunda böbrek etkilenmesine rağmen, böbrek hasarının gelişimi değişkenlik gösterir. Bazı olgular, daha önce de belirtildiği gibi klinik olarak oldukça silik olabilir(39).

Amiloidozisin farklı ailevi formları tanımlanmıştır. Bu formların çoğu nadirdir ve belirli coğrafik bölgelerde lokalizedir. En sık olanı ve üzerinde en iyi çalışılmış olanı ailevi akdeniz ateşi (‘familyal mediterranean fever’, FMF) denen otozomal resesif durumdur(40). FMF ve AA Amiloidozis arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmesine rağmen, ancak son zamanlarda altta yatan genetik faktörler anlaşılabilmiştir(41). Ateş ataklarına eşlik eden periton, plevra ve sinoviyal

membran gibi serozal yüzeylerin inflamasyonu ile giden, nedeni bilinmeyen ateşli bir hastalıktır. Bu hastalık büyük oranda Ermenilerde, İspanyol veya Portekiz kökenli yahudilerde ve Arap kökenlilerde görülmektedir. Reaktif sistemik amiloidozdan ayırt edilemeyen yaygın doku tutulumu ile birlikte, Amiloid fibril proteinleri amiloidozisin bu formunun hastalığın karakteristiğini oluşturan yenileyen inflamasyon atakları ile ilişkili olduğunu düşündürecek biçimde, AA proteinlerinden oluşmaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının geni klonlanmıştır ve ürününe 'pyrin' (ateş ile ilişkisi nedeniyle) adı verilir. Tam fonksiyonu bilinmemekle birlikte, pyrinin, muhtemelen nötrofil fonksiyonlarını baskılayarak akut inflamasyonun düzenlenmesinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür(42).

Ailevi Akdeniz Ateşinin aksine bir sürü otozomal dominant ailesel hastalık, başlıca periferik ve otonom sinirlerde amiloid depolanmasıyla karakterizedir. Bu familial amiloidik polinoropatiler dünyanın değişik yerlerinde tanımlanmıştır. Daha önce belirtildiği gibi bütün bu genetik bozuklukların hepsinde biriken amiloid fibriller, mutant transtiretinlerden (ATTR) oluşmaktadır.

2.1.3.5 Lokalize amiloidozis :

Bazen amiloid birikimleri vücudun başka yerlerinde tutulum olmadan tek bir organ ya da dokuda sınırlı kalabilir. Bu birikimler makroskopik olarak saptanabilen büyük nodüler kitleler oluşturabilir ya da sadece mikroskopik incelemede ortaya çıkabilirler. Nodüler (tümör oluşturan) amiloid birikimleri sıklıkla akciğer, larinks, deri, mesane, dil ve göz çevresinde gözlenir. Bu amiloid kitlelerinin çevresinde sıklıkla mononükleer infiltratın amiloid birikimine yanıt mı olduğu, yoksa amiloid birikimine mi yol açtığı sorusunu öne çıkaran lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu vardır. Olguların en azından bir kısmı, amiloid AL proteini içerir ve bunlardan dolayı immünoisit kaynaklı amiloidin lokalize bir formunu temsil eder.

2.1.3.6 Endokrin amiloid:

Tiroid glandının medüler karsinomu, pankreasın adacık tümörleri, feokromositomalar ve midenin undiferansiye karsinomları gibi bazı belirli endokrin tümörlerde, yine, tip 2 diabetes melutusu hastaların langerhans adacıklarında lokalize mikroskopik amiloid birikimi bulunabilir. Bu durumlarda amiloidojenik proteinlerin ya polipeptid hormonlardan (örn;medüller karsinom) ya da farklı bir proteinden (örn; adacık amiloid polipeptidi) kaynaklandığı düşünülmektedir.

Medüller Karsinomda Birçok olguda komşu stromada kalsitonin moleküllerinden gelişen, hücre içermeyen amiloid birikimi vardır. Stromadaki amiloid varlığı gibi, tümör hücresinin sitoplazmasında bulunan kalsitonin de immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilir(7).

2.1.3.7 Yaşlanma amiloidi:

Amiloid birikiminin iyi tanımlanmış bir çok şekli yaşlanmayla ortaya çıkar(43). Senil sistemik amiloidoz yaşlı (genellikle yetmiş ve seksenli yaşlardaki) hastalarda sistemik amiloid birikimini tanımlar. Kalbin baskın tutulumu ve buna bağlı işlev bozukluğundan dolayı bu forma önceleri senil kardiyak amiloidoz denirdi. Semptomatik olanlar restriktif kardiyomyopati ve aritmiler ile belirti verir. Bu formda amiloid normal TTR molekülünden oluşmuştur. Sporadik senil sistemik amiloidoza ek olarak, başlıca kalbi etkileyen, mutant bir TTR formunun birikiminin yol açtığı başka bir form da tanımlanmıştır. Klinik olarak belirgin kardiyak hastalık geliştiren bu mutasyonlu hastalardaki kesin prevalans bilinmemektedir.

Çeşitli hastalıklar ve amiloidozis gelişim tipleri tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo IV: Çeşitli hastalıklar ve amiloidoz gelişim tipleri

Klinikopatolojik Kategori	İlişki Hastalıklar	Major Fibril Proteini	Kimyasal Olarak İlişkili Prekürsör Protein
Sistemik (jeneralize) Amiloidoz Amiloidoz ile birlikte olan immünoisit diskrazileri (primer amiloidoz)	Multiple myeloma ve diğer monoklonal B-hücre proliferasyonları	AL	İmmünglobulin hafif zincirleri başlıca λ tipi
Reaktif sistemik amiloidoz (sekonder amiloidoz)	Kronik inflamatuvar durumlar	AA	SAA
Hemodiyaliz ile ilişkili amiloidoz	Kronik böbrek yetmezliği	A β _{2m}	β ₂ -mikroglobulin
Kalıtısal amiloidoz Familyal (ailevi) akdeniz ateşi	-	AA	SAA
Familyal (ailevi) amiloidotik nöropatiler (çeşitli tipler)	-	ATTR	Transtiretin
Sistemik senil amiloidoz	-	ATTR	Transtiretin
Lokalize Amiloidoz Senil serebral	Alzheimer hastalığı	A β	APP
Endokrin Tiroid medüller karsinomu	-	A Cal	Kalsitonin
Langerhans adacıkları	Tip II diyabet	AIAPP	Adacık amiloid peptidi
İzole atriyal amiloidoz	-	AANF	Atrial natriüretik faktör
Prion hastalıkları	SSS'nin çeşitli prion hastalıkları	Hatalı katlanmış prion proteini (PrP ^{Sc})	Normal prion proteini PrP

2.1.4 Morfoloji;

Amiloid birikimlerinde, organ veya doku dağılımının belirli kategorilere uyan belirgin ve sabit bir paterni yoktur. Buna karşın birkaç genelleme yapılabilir. İmmünoisit ilişkili amiloidoz, organ tutulumu açısından kesin olarak sekonder formdan ayırdedilememesine rağmen, kalp, böbrek, gastrointestinal sistem, periferik sinirler, deri ve dili daha sık tutar. Kronik inflamatuvar hastalıklara sekonder gelişen amiloidoz ise en ciddi sistemik tutulumu gösterme eğilimindedir. Klasik olarak böbrek, karaciğer, dalak, lenf nodları, adrenaller ve tiroidin yanı sıra bir çok diğer dokular tutulur.

Makroskopik olarak, etkilenen organlar büyür, sert ve mumsu görünürler. Eğer birikimler yeterince büyükse, kesit yüzeylerinin iyodin ile boyanması sarı renk verir; sülfürik asit uygulanmasıyla bu renk mavi-menekşeye dönüşür(7).

2.1.5 Klinik korelasyon:

Amiloidozis, klinik belirti vermeyen, şüphelenilmeyen bir anatomik değişiklik olarak bulunabileceği gibi, ölümcül sonuçlara da neden olabilen bir durumdur. Semptomlar, birikimlerin büyüklüğüne ve tutulan belirli bölgelere veya organlara göre değişir. Amiloidoziste klinik semptom ve bulgular, hem amiloid birikimi, hem de amiloid birikimine neden olan faktörlere bağlı olabilir. Bazı durumlarda birikimlere bağlı organ hasarı temel bulgudur, örneğin proteinüri gibi durumlarda böbrek biyopsilerinde amiloid birikimi saptanabilmektedir(44).

Başlangıçtaki klinik bulgular, halsizlik, kilo kaybı, sersemlik veya senkop gibi sıklıkla nonspesifiktir. Renal, kardiyak ve gastrointestinal tutulum ile ilişkili spesifik bulgular, sık olarak daha sonra ortaya çıkar.

Renal tutulum proteinüriye yol açar ve nefrotik sendromun önemli bir nedenidir. İlerlemiş olgularda glomerüllerin progresif tıkanması sonuçta renal yetmezlik ve üremiye yol açar. Kardiyak amiloidoz ise sinsisi bir konjestif kalp yetmezliğiyle ortaya çıkabilir. Nadiren kardiyak amiloidozis restriktif paternde

kardiyomyopati oluşturur ve kronik konstrüktif perikardit benzeri tablo oluşturur. Dil amiloidozisi, konuşmayı ve yutmayı bozacak kadar dilde büyümeye ve elastisitede kayba neden olabilir. Gastrointestinal amiloidoz tamamen asemptomatik olabildiği gibi farklı şekillerde de ortaya çıkabilir. Mide ve barsaktaki birikimler daha çok malabsorbsiyon, diyare ve sindirim bozukluklarına yol açar.

2.1.6 Amiloidoziste Organ Tutulumları

Primer Amiloidoziste kalp, GİS, solunum sistemi, deri, dil ve sinir tutulumları daha sıktır. Sekonder amiloidoziste ise böbrek, karaciğer, dalak, lenf nodu, adrenaller başta olmak üzere tüm organlar tutulabilir. (12)

2.1.6.1 Böbrek:

Renal amiloidozis en sık ve potansiyel olarak en ciddi organ tutulum formudur. Amiloidozisli hasta serilerinde, renal amiloidozis başlıca ölüm nedenidir. Makroskopik incelemede, böbrekler normal renk ve büyüklükte veya hafif büyümüş olabilir. Ancak ilerlemiş olgularda, amiloidin arter ve arteriol duvarında birikimi ile gelişen vasküler daralma sonucu, böbrek büzülmüş veya kontrakte olabilir. Mikroskopik olarak en erken tutulum mezengiumdadır ve dağılım düzensizdir. Daha sonra mezengio-nodüler ya da kapiller damar boyunca diffüz olarak tutulum olur(45). Glomerüler birikimler önce, glomerül kapillerlerin bazal membranlarında düzensiz genişlemelerin de genellikle eşlik ettiği, mezengiyal matriskte hafif kalınlaşma şeklinde görülür. Zamanla mezengiyal birikimler ve bazal membran boyunca yerleşen birikimler, kapiller daralmaya ve glomerüler vasküler demette bozulmaya neden olur. Glomerüler amiloidozis ilerledikçe kapiller lümenler kapanır ve yapısı bozulan, işe yaramayan glomerül, birleşen amiloid kitleleri veya birbirine karışan geniş amiloid şeritleri ile kaplanır.

En sık görülen renal amiloidozis, hafif zincir (AL) veya AA tipindedir. Gelişmiş ülkelerde renal amiloidozisin en önemli sebeplerinden biri de tedavi edilmemiş FMF vakalarıdır(46).

2.1.6.2 Dalak:

Dalak amiloidozisi makroskopik olarak belirsiz olabilir ya da orta dereceden belirgine kadar değişen splenomegaliye (800 grama kadar) neden olabilir. Dalak tutulumu genellikle perifoliküler bölgede görülür. Daha az olarak sinüzoid duvarlarına ve folliküler arası boşluğa yerleşir(11,47,48). Tamamen bilinmeyen nedenlerle iki tip birikim paterninden birisi gözlenir: Bunlardan birinde, makroskopik incelemede tapyoka (manyok kökünden çıkarılan nişasta) benzeri granüller oluşturan birikim, büyük oranda dalak folliküllerinde sınırlıdır ve ‘sago(bazı hurma ağaçlarının özünden çıkarılan ve pirinç gibi kullanılan nişastalı madde, hint irmiği)dalak’ olarak tanımlanır. Histolojik olarak, ileri olgularda folliküller tamamıyla ortadan kalkmış olabilir. Diğer bir paternde ise amiloid, follikülleri atlayarak splenik sinüslerin duvarlarını ve kırmızı pulpadaki bağ dokusunu tutar. Erken birikimlerin füzyonu, yağlı (lardaseöz)(domuz yağı) dalak olarak tanımlanan büyük, harita benzeri amiloidoz alanlarına yol açar.

2.1.6.3 Karaciğer:

Karaciğerde primer amiloidoziste stromal tutulum, sekonder amiloidoziste ise hepatik arter duvarında amiloid depolanması nedeniyle kalınlaşma tipiktir. Ancak amiloidoziste spontan karaciğer rüptürü görülebilir(11,12,47,48,49).

Birikimler makroskopik olarak belirsiz olabilir ya da orta ve ileri derecede hepatomegaliye yol açabilir. Amiloid ilk önce Disse aralığında ortaya çıkar ve daha sonra ilerleyerek komşu hepatik parankim hücreleri ve sinüzoidlere uzanır. Zamanla, geniş karaciğer parankim alanlarının bütünüyle yer değiştirmesine neden olan deformite, basınç atrofisi ve hepatosit kaybı oluşur. Vasküler tutulum ve Kupffer

hücrelerinde birikim sıktır. Bazen oldukça ciddi karaciğer tutulumu olmasına rağmen, normal karaciğer fonksiyonları genellikle korunmuştur.

2.1.6.4 Kalp :

Kardiak amiloidozis daha sıklıkla immünoisit kaynaklı hastalığı olan insanlarda olmak üzere, sistemik amiloidozisin herhangi bir formunda olabilir. Kardiak tutulum, en fazla senil kardiak amiloidoziste görülür. Tutulum genellikle diffüzdür ve en önemli ölüm sebebidir(45).

Kalp, büyük ve sert olabilir fakat sıklıkla miyokard kesitlerinde belirgin bir değişiklik göstermez. Histolojik olarak birikimler, fokal subendokardiyal birikimler olarak ve kas fibrilleri arasında miyokard içinde başlar. Bu myokardiyal birikimlerin genişlemesi, sonuçta myokardiyal fibriler basınç atrofisine yol açar. Bir çok olguda birikimler birbirinden ayrı olan ve geniş alana yayılan niteliktedir. Subendokardiyal olduklarında, bazı hastalardaki elektrokardiyografik anormalliklerden sorumlu olan iletim sistemi hasarına neden olabilir. Kardiak amiloidozisin en ciddi yönü ölümcül olabilen iletim bozuklukları ve aritmilerdir. Kardiak tutulumda anormal proteinin miyokard intertisyumunda, perimyositik bölgede toplanması sonucu sol ventrikül duvarında kalınlaşma olur. Sol ventrikül fonksiyonları son döneme kadar korunur. Primer amiloidozis vakalarının yarısında kardiak tutulum vardır. Bunlarda 5 yıllık sağkalım % 10'u geçmez. Bunda, amiloidojenik hafif zincirlerin toksik etkilerinin de katkısı vardır.

AA amiloidoziste ise birikim, arteriollerin intima ve mediasında olur. AA amiloidoziste restriktif kardiomyopati son dönemde bile nadiren gelişir. Herediter amiloidozislerde de kardiak tutulum nadir görülür.

2.1.6.4 Diğer organlar ;

Diğer organların amiloidozisi genellikle sistemik hastalıklarda saptanır. Adrenaller, tiroid ve hipofiz, tutulumun en sık bölgeleridir. Tiroid ilk tutulan

endokrin organdır. Genellikle perifoliküler ve diffüz amiloid depolanması mevcuttur. Sekonder amiloidoziste de guatr olası bulgulardan biridir(30).

Sistemik amiloidozisin son dönemlerinde adrenal bez tutulabilir. Adrenallerde interselüler birikimler, korteks hücrelerinin bazal membranlarına komşu yerlerde , genellikle ilk olarak zona glomeruloza'da başlar. İlerleyen amiloidozis ile birlikte, geniş amiloid tabakaları kortikal parankimin önemli bir kısmının yerini alır.

Gastrointestinal sistemde oral kaviteden (diş eti, dil) anüse kadar her düzeyde tutulum olabilir. Erken lezyon esas olarak damarları etkiler, fakat sonuçta komşu alanları (submukoza müküler tabaka ve subseroza) tutmak üzere yayılım gösterir. GİS tutulumunda endoskopik ve histolojik olarak en diagnostik bulgular, duodenuma aittir(50).

Dil tutulumu primer amiloidozis için karakteristiktir. Başlangıç semptomu olarak disfaji görülebilir(51).

Dildeki nodüler birikimler, 'dilinin tümör oluşturan amiloidi' tanımı ile nitelenen makroglossi'ye yol açar.

Solunum sistemi, larinksten en küçük bronşiole kadar fokal veya diffüz olarak tutulabilir. Primer Amiloidoziste % 30 hastada pulmoner semptomlar vardır. Sekonder amiloidozis ile ilişkili pulmoner amiloidozis insidansı ise çok düşüktür(52).

Alzheimer hastalığı olan hastaların beyinde amiloidin farklı bir kimyasal formu bulunmuştur. Bu form, plakları ve aynı zamanda damarları etkiler. Periferik ve otonom sinirlerin amiloidozu , birçok familial amiloidik nöropatinin bir özelliğidir. Uzun dönem hemodiyaliz yapılan hastalarda da amiloid depolanması en çok median sinir kompresyonuna (karpal tünel sendromu) yol açan, el bileğinin karpal ligamentinde belirgindir. Ayrıca, bu hastaların eklemlerinde de yoğun amiloid birikimi gözlenir.

Serebral Amiloid Anjiyopati(CAA), tıpkı Alzheimer hastalığında olduğu gibi, orta çaplı damarlarda ve küçük çaplı meningeal damarlarda, korteks damarlarında,

amiloidojenik bir peptidin görüldüğü hastalıktır. Bu birikim, damar duvarlarının zayıflaması ve kanama riskinin artması ile sonuçlanabilir(53).

2.1.7 Kardiyak Amiloidozis :

Kardiyak amiloidozis sistemik amilodozisle birlikte ya da özellikle yaşlılarda tek başına görülebilir(13,54). Kardiyak amiloid birikimleri ventriküller ve atriumda (senil kardiyak amilodozis veya kardiyak tutulumlu sistemik senil amilodozis) ya da sadece atriumlarda görülür (izole atrial amiloidoz). Senil kardiyak amilodozis (SKA)'da protein birikimlerinin kaynağı, tiroksin ve retinol bağlayıcı protein taşıyıcılığı yapan ve normal bir serum proteini olan 'transtiretin'dir. Histolojik olarak izole SKA'daki kalp bulguları ile primer amiloidozisdeki kalp bulguları ayırt edilemeyebilir. Ancak, transtiretin antikoru ile dokunun immünohistokimyasal olarak boyanması yöntemiyle SKA ayırıcı tanısı yapılabilir(55). SKA'nın prognozu sistemik amilodoza göre çok daha iyidir. SKA sadece yaşlılara özgü bir hastalık olmasına rağmen, transtiretinin mutant formları kardiyak ve sistemik amiloidoz gelişimini hızlandırabilir. Altmış yaşından sonra izole kardiyak amiloidoz gelişme riski Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlara göre dört kat daha fazladır. Afrika kökenli Amerikalıların %4 ünde 122. pozisyondaki izolösünün (İle 122) valinle yer değiştirdiği bir gen mutasyonu görülür. Bu da transtiretinin amiloidojenik/fibrinojenik formuna (otozomal dominant familyal transtiretin amiloidozisi) yol açar (56).

İzole atrial amiloidoziste ise birikimler, atrial natriüretik peptitlerden oluşur.

Kardiyak amiloidoziste genellikle restriktif bir hemodinamizm vardır ancak asemptomatik olabileceği gibi dilatasyon aritmiler veya interstisyum iletim sistemi damarlar kapaklardaki birikimlere bağlı olarak istemik veya kapak hastalıklarındakine benzer kronik bulgularla da kendini gösterebilir.

2.1.7.1 Morfoloji

Makroskopik olarak kardiyak amiloidoziste kalp normal, sert, lastik kıvamında veya kalın olarak izlenebilir. Bazı olgularda dilate olsa da genellikle kalp boşlukları normal boyutlardadır. Özellikle solda daha sık olmak üzere atrial endokardiyal yüzeyde çok sayıda küçük bal mumu damlalarını andıran yarı geçirgen nodüller görülebilir. Amiloid birikimleri myositlerin dışında myokardiyal interstisyumda, iletim sisteminde, kapaklarda, endokarda, perikarda ve küçük intramural koroner arterlerde birikir ve Kongo kırmızısı veya sülfatlı alcian-mavisi ile boyanan doku kesitlerinde polarize ışık altında klasik elma-yeşili renge çift kırma göstermeleriyle dikkat çeker. İnterstisyumda kardiyak myositler ve kapiller etrafında genellikle amiloid birikimlerinden oluşan halkalar görülür. İnteramural arter ve arteriol duvarlarında lümeninde daralmaya ve myokard iskemisine yol açacak kadar tıkanmaya yetecek kadar miktarda amiloid birikebilir. (“küçük damar hastalığı”)

2.1.8 Teşhis:

Teşhiste en önemli adım, amiloidozisten şüphelenmektir. Klinik olarak amiloidin AL, AA ve herediter formlarını ayırt etmek zordur (16). Amiloidozis tanısı dokularda amiloid birikimlerinin gösterilmesine dayanır ve amiloidoziste kesin tanı histopatolojik olarak konur. Amiloidin histolojik tanısı ise neredeyse tamamen boyanma karakteristiğine dayanır. Kongo red boyanması halen amiloidozisin teşhisinde altın standarttır. Kongo kırmızısı ile amiloid fibrilleri polarize ışık altında yeşil refle verir. Bu reaksiyon bütün amiloid formlarında gözlenir ve amiloid fibrillerinin çapraz β kıvrımlı yapısına bağlıdır. Kristal viole ile de metakromatik olarak boyanır. Elektron mikroskopu ile doğrulama yapılabilir. Ayrıca AA, AL ve TTR amiloid, histolojik kesitlerde özel immünohistokimyasal

boyalarla ayırt edilebilir(7). Amiloid protein tipini belirlemede ise potasyum permanganat ve immün peroksidaz boyama tekniği kullanılmaktadır. A β 2M amiloid potasyum permanganat sensitif; AA, AL, AF amiloid ise resistandır(50). İHK olarak AA amiloid boyama ile teşhis de, Kongo Red'e benzer biçimde güvenilirdir. Ayrıca hafif ve ağır zincirden türeyen amiloidi tiplendirmede immünfloresan teknikleri de seçenektir(1). Romatoid artrit, ailevi Akdeniz ateşi (FMF) veya kronik enfeksiyonlar gibi birçok duruma, sekonder amiloid birikimi eşlik edebilmektedir: Klinik olarak kuşku olduğunda öncelikle yağ dokusu, rektum ve dişeti biyopsisi gibi noninvaziv yöntemler tanı için tercih edilmekte, birikim saptanmazsa semptomlara yönelik böbrek ve diğer organ biyopsileri yapılmaktadır (57).

Amiloid saptanma duyarlılığının tercih edilen biyopsi yerlerine göre farklılıklar gösterdiği belirtilmektedir. Böbrek biyopsileri, bunların içlerinde en duyarlı olanıdır(11,12, 50, 58,59)

En fazla biyopsi yapılan yer, renal bulgular varsa böbrek, sistemik amiloidozlu hastalar söz konusu olduğunda ise rektal veya gingival dokudur. Kongo kırmızısı boyanan karın yağı aspiratı incelemesi de sistemik amiloidoz tanısı için kullanılabilir. Bu test oldukça spesifiktir, ancak duyarlılığı azdır(60). Rektal mukoza ve tükrük bezleri, biopsi için uygun yerler olsalar da artmış kanama riskinden dolayı abdominal yağ dokusu en güvenli ve sık biopsi yeridir(16). AA ve AL Amiloidozisli hastalarda minör tükrük bezlerinin biopsi sensitivitesi % 86 civarındadır. Bu teknik ayrıca ATTR amyloidozis teşhisinde de efektifir. (61)

FMF için ise tercih edilen biopsi yeri böbrekler iken, A β 2M amiloidozis için synovial doku tercih edilir(62). İmmünosit ilişkili amiloidoz düşünülen olgularda serum ve idrar protein elektroforezi ve immünelektroforez yapılması gerekir. Bu gibi olgularda kemik iliği aspiratı aşikar multiple myelom yokluğunda bile sıklıkla plazmasitoz gösterir. Radyoaktif- işaretli serum amiloid P(SAP) komponenti ile sintigrafî, hızlı ve spesifik bir testtir. Çünkü SAP amiloid birikimlerine bağlanır ve amiloid varlığını gösterir, ayrıca amiloidozisin yaygınlığının ölçüsüdür ve tedavi

altındaki hastaların izleniminde kullanılabilir. Herediter Amiloidoziste ise tanı, gen mutasyonunun saptanması ile konur(63).

2.1.9 Tedavi

2.1.9.1 Sistemik Amiloidoziste Tedavi

Sistemik amiloidozisin tedavisindeki temel unsur, tedavinin amiloid proteinin moleküler tipine bağımlı olmasıdır. Tüm AL amiloidozis için çeşitli kemoterapi rejimleri uygulanmıştır. Bu rejimler, serum serbest hafif zincir seviyesini indirmeye yarayarak, plazma hücre diskrazilerini kontrol etmeye yarar. Erken tedavi olan hastalardaki sonuçlar; renal fonksiyon korunduğu için daha iyidir(1).

70 yaştan küçük, kardiyak tutulumu olmayan AL Amiloidozisli hastalarda yüksek doz melphalan ve devamında olog kök hücre transplantasyonu etkilidir(64,65). Skinner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 312 AL Amiloidozisli hasta yüksek doz melphalan ve olog kök hücre nakliyle tedavi edilmiş ve ortalama sağkalım 4,6 yıl olarak rapor edilmiştir(66).

Kardiyak tutulumu olan AL amiloidozisli hastalar, olog kök hücre nakli için uygun olmayıp çeşitli kemoterapotik rejimlerle tedavi edilebilirler. % 28'lik bir cevapla melphalan ve prednizon iyi tolere edilebilen efektif bir yöntemdir(67,68). Relapslarda ise thalidomide, efektif alternatif olarak kullanılmış ancak polinöropatili hastalarda toleransı zayıf bulunmuştur(69).

Geçmişte 65 yaş üstü kardiyak amiloidli hastalar KT için uygun görülmezlerdi. Son yıllarda ise 65 yaş üstü hastalarda uygun tedavi rejimleri ile başarılı biçimde tedavi edilebilmişlerdir(70).

ATTR'li hastalarda anormal proteinin kaynağı olan karaciğerin transplantasyonu ön plana çıkmıştır(71). Ancak, böbrekte özellikle glomerülleri etkileyen fazla amiloidin depolandığı olgular, karaciğer transplantasyonundan pek fayda görmezler(72). ATTR için son zamanlarda diflunisal molekülünün kullanımı da ön plandadır(73).

2.1.9.2 AA Amiloidozis Tedavisi

AA Amiloidoziste standart tedavi, altta yatan enfeksiyonun kontrolüdür(1). Hedef, altta yatan durumu düzeltmektir. İnflamatuvar aktiviteyi baskılayan tedaviler SAA protein seviyelerini azaltırlar. SAA'nın kronik baskılanması, amiloid birikimi ve uzun-sürelili sağkalım üzerinde belirgin etkiye sahiptir(63,74). FMF'de AA amiloidi önlemek ve inflamatuvar cevabı kontrol etmek amacıyla Kolşisin efektif olarak kullanılmaktadır(75). Ayrıca Anakinra gibi İL-1 receptör antogonisti ve Eprodisate gibi medikal tedaviler uygulanabilmektedir(16). Romatizmal hastalıklarda, inflamatuvar aktivitenin yüksek olduğu durumlarda, hızla amiloid birikebileceği düşünülerek davranılmalıdır.

A β 2M amiloidozisde de amiloid depozisyonunu önlemeye yardımcı yaklaşımlar uygulanır.

2.1.10 Prognoz

Tedavi edilmeyen olgularda, amiloidin tipi ve tutulan organ hasarına göre değişen oranda kötü bir prognoz vardır. Bu nedenle amiloid formunu teşhis etmek kritik öneme sahiptir(76). Jeneralize amiloidozisli hastaların prognozu kötüdür. İmmünosit kaynaklı amiloidozu olan (multipl myelom hariç) hastaların tanı sonrasında ortalama yaşam süreleri iki yıldır. Myelom ile birlikte olan amiloidozlu hastaların prognozu daha da kötüdür. Reaktif sistemik amiloidozlu hastaların seyri daha iyi olup bir derece kadar altta yatan nedenin kontrol edilmesine bağlıdır. Eşlik eden durumun tedavisinden sonra amiloidin rezorpsiyonu bildirilmiştir, fakat bu nadir bir durumdur. Kötü katlantılı proteinlerin düzeltilmesi ve fibrilogenin durdurulmasına yönelik tedavi stratejileri geliştirilmektedir(7).

AL Amiloidozisli hastalarda kalp yetmezliğinin belirmesiyle ortalama sağ kalım sadece 6 aydır(13). Buna kıyasla AA amiloidoziste özellikle de renal ve kardiyak tutulumun derecesine bağlı olarak ortalama sağkalım 4-10 yıldır(63). AA

amiloidoziste kardiomyopati nadir olmasına karşın, kötü prognostik faktörü temsil eder(30,33).

ATTR'li hastalarda ise prognoz, başladığı yaşa, kardiak tutulumun derecesi ve mutasyon tipine bağlıdır(13).

3 GEREÇ - YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D. arşivinden 1984'ten günümüze kadar (2012) amiloid pozitif tanı almış tüm biyopsiler tarandı. Toplam 316 adet biyopsi saptanmıştır. 316 tane biopsinin 155 tanesi böbrek, 82 tanesi mide-ince barsak-kolon, 35 tanesi kemik iliği, 6 tanesi tiroid, 10 tanesi cilt biyopsisi, 8 tanesi lenf nodu, 2 tanesi dalak, 1 tanesi yumuşak doku biyopsisi, 5 tanesi karaciğer biyopsisi, 1 tanesi konjunktiva biyopsisi, 1 tanesi beyin biyopsisi, 3 tanesi akciğer, 3 tanesi safra kesesi biyopsisi, 4 tanesi dışarıdan gönderilen hazır preparat idi (Tablo5).

Her olguya ait preparatlar ışık mikroskobunda gözden geçirildikten sonra, uygun parafin bloklardan 5 mikronda alınan kesitlere önce Kongo Red (AMY-2-IFU, Amiloid Stain Kit Congo Red, Scytek Laboratories) histokimyasal boyama uygulandı. Daha sonra pozitif çıkan olgulara immünohistokimyasal Amiloid A (Concentrated and Prediluted Monoklonal Antibody Biocare Medical) boyaması yapıldı. Parafin blokta doku kalmayan preparatların H&E camları soldurularak Kongo Red ve Amiloid A boyandı.

Kongo Red ile yapılan histokimyasal ve AA Amiloid ile yapılan immünohistokimyasal boyama çalışmaları birlikte eş zamanlı olarak değerlendirildi. Kongo red ile yeşil refle veren alanlarda AA antikoru ile zayıf veya kuvvetli boyanma görülen alanlar AA ile pozitif kabul edildi.

3.1 HİSTOKİMYASAL YÖNTEM

3.1.1 Kongo Red

Kongo Red, doku kesitlerinde amiloidin histolojik olarak görülmesini sağlar. Polarize ışık mikroskopunda, amiloidin yeşil refle vermesiyle tanınır. Bu çalışmada Kongo red, aşağıdaki prosedür kullanılarak uygulanmıştır.

3.1.2. Standart Prosedür

- 1 – Deparafinize işlemi ve distile suda hidrasyon yapıldı.
- 2 – 4-6 damla Hematoksilen damlatıldı ve 5 dk. beklendi.
- 3 – Akan suda yıkandı.
- 4 – Bluing Reagent 4-6 damla damlatıldı ve 30 saniye inkübe edildi.
- 5 – Distile suda yıkandı.
- 6 - % 95'lik alkole 5 saniye batırıldı.
- 7 – Kongo Red solüsyonu 4-6 damla damlatılır ve 20 dakika inkübe edildi.
- 8 - % 100' lük alkole 2 kez hızlıca batırıldı.
- 9 – Temizleme solüsyonunda 4-5 kez yıkandı ve sentetik kapatıcıyla kapatıldı.

3.2 İMMÜMHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

3.2.1 AA AMİLOİD

Amiloid A komponenti doğal ve bağlı amiloid fibrilleriyle reaksiyona girer. Antikorlar böbrek ve rektumu da kapsayan amiloid depolanmış tüm dokularla reaksiyona girer.

Bu çalışmada, Amiloid A(Concentrated and Prediluted Monoklonal Antibody Biocare Medical) immünhistokimyasal boyama, 1/100 oranında Ventana BenchMark LT cihazında (Ventana medical system, Inc, Arizona, USA) çalışıldı. Beraberinde cihaza uygun Universal Kit(Ventana İVIEW™DAB Detection Kit) uygulandı.

Bu yöntemle göre;

- Cihazda deparafinizasyon işlemi sonrasında citrate buffer ile antijen retrieval işlemi uygulanır.(30 dk)
- AA antikor damlatılır ve 32 dk. inkübe edilir.
- amplikasyon sistemi Biotin Streptovidin sistemidir.
- Hematoksilen ve bluing reagent(Tamponlu Lityum Karbonat) uygulamasıyla işlem bitirilir.
-

4 İSTATİSTİK

Elde edilen tüm veriler SPSS 17,0 Windows programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bu veriler, ‘one proportion testi(bir oran testi)’ kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu test, tek değişkenli, nicel ve gözlem sayısının 30’un üzerinde olduğu durumlarda kullanılan bir testtir.

5 BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 316 biopsinin alınma yerlerinin dağılımı tablo 5’ de gösterilmiştir. 316 adet biopsinin 49 tanesinde parafin bloklarda kalan doku yetersiz olduğundan H&E camları soldurularak Kongo Red ve Amiloid A boyandı. Bunlardan 14 hastadan tekrarlı biopsiler çalışılmış olması nedeniyle, toplam hasta sayısı 300 olarak bulunmuştur. 300 hastanın 103 tanesinde de boyama işlemi sonucunda değerlendirilebilecek doku yetersiz bulunmuştur.Böylece AA Amiloid boyaması için değerlendirmeye alınan hasta sayısı 197 olmuştur. 197 hastanın biopsi dağılım yerleri Tablo VI’da gösterilmiştir.

Yapılan AA Amiloid immünhistokimyasal boyama çalışması sonucunda 167 hastada (%84,8) Amiloid A pozitif bulunmuştur. 30 hastada(%15,2) ise negatif boyanma elde edilmiştir(TabloVII). One proportion testine göre, %99 güvenlilikle

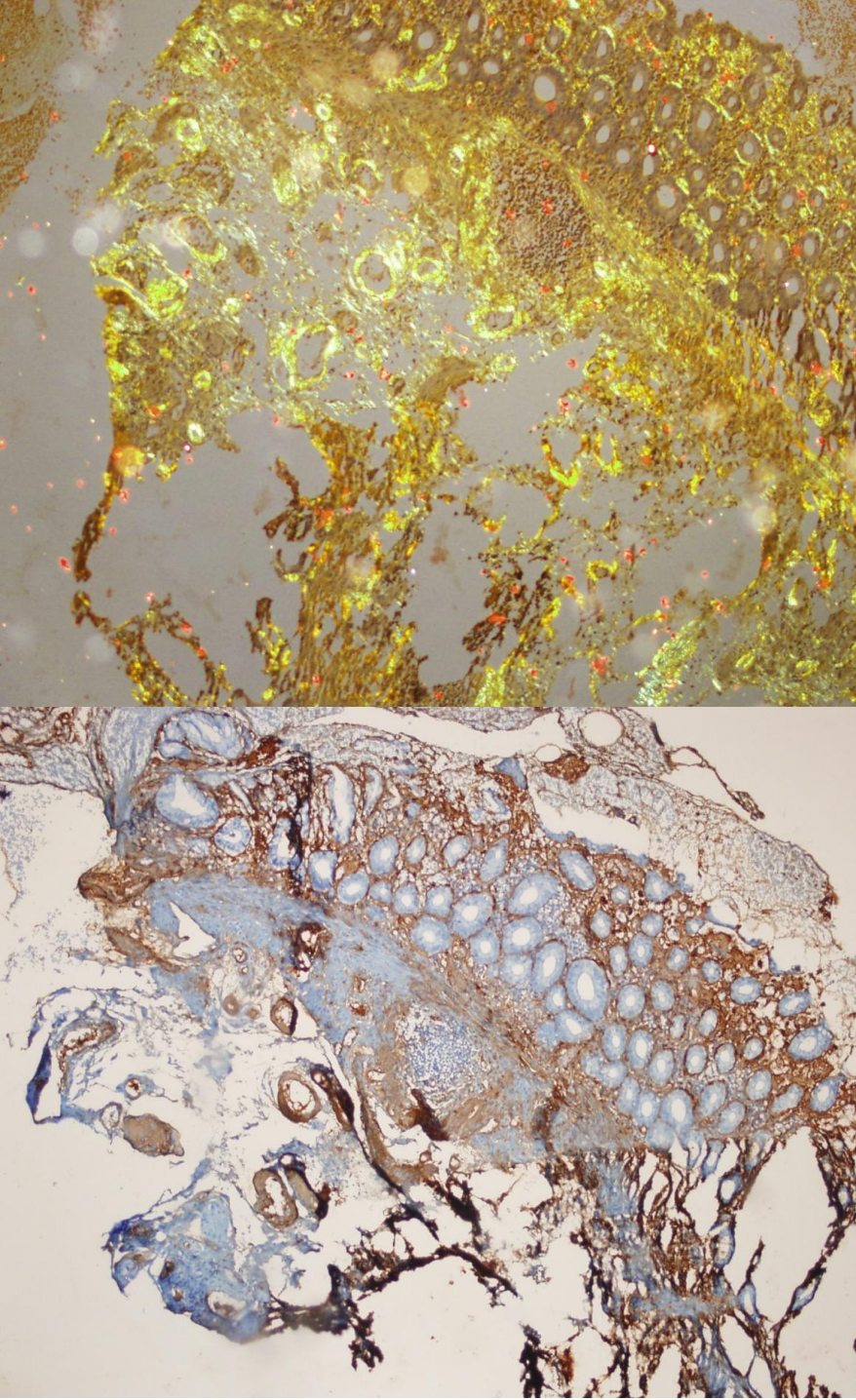
197 hasta üzerinde yapılan gözlemlere dayanarak AA+ çıkma olasılığı 0,770 İle 0,907 saptanmış olup, bizim elde ettiğimiz bu %84,8'lik oranın buna göre anlamlı olduğu görülmüştür.

AA negatif bulunan 30 hastanın da 2 tanesinde, böbrek iğne biopsisinde tübül epitellerinde yalnızca pozitif boyanma olduğu saptanmıştır.

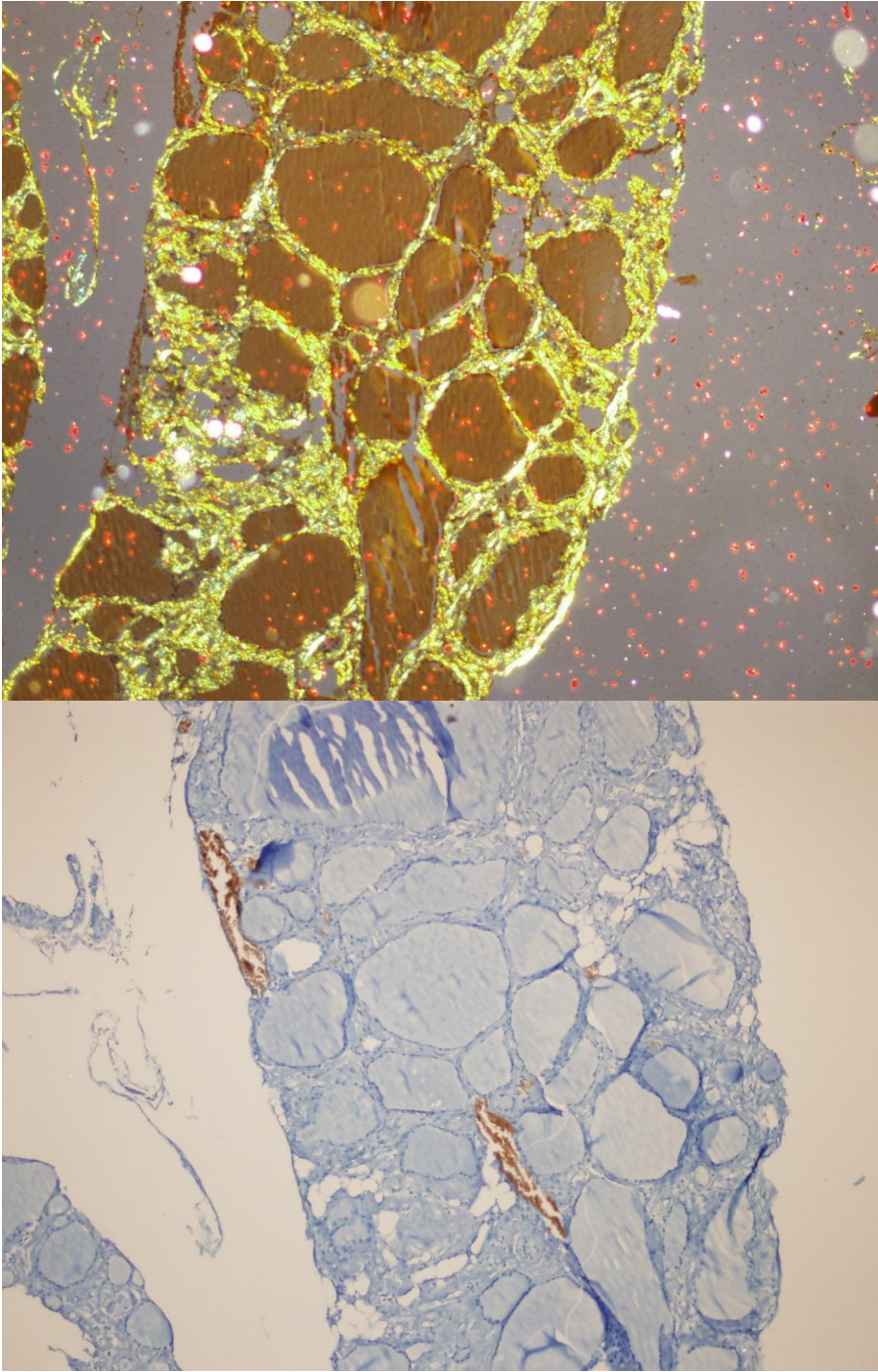
Tablo V: 316 Tane Biopsinin Dağılım Tablosu

MATERYAL	FREKANS	YÜZDE
BÖBREK	155	49,1
KARACİĞER	5	1,6
KOLON	73	23,1
KEMİK İLİĞİ	35	11,1
DERİ	10	3,2
MİDE	5	1,6
TİROİD	6	1,9
HAZIR BLOK	4	1,3
SAFRA KESESİ	3	0,9
BAĞIRSAK	4	1,3
LENF NODU	8	2,5
AKCİĞER	3	0,9
YUMUŞAK DOKU	1	0,3
DALAK	2	0,6
KONJONKTİVA	1	0,3
BEYİN	1	0,3
TOPLAM	316	100,0

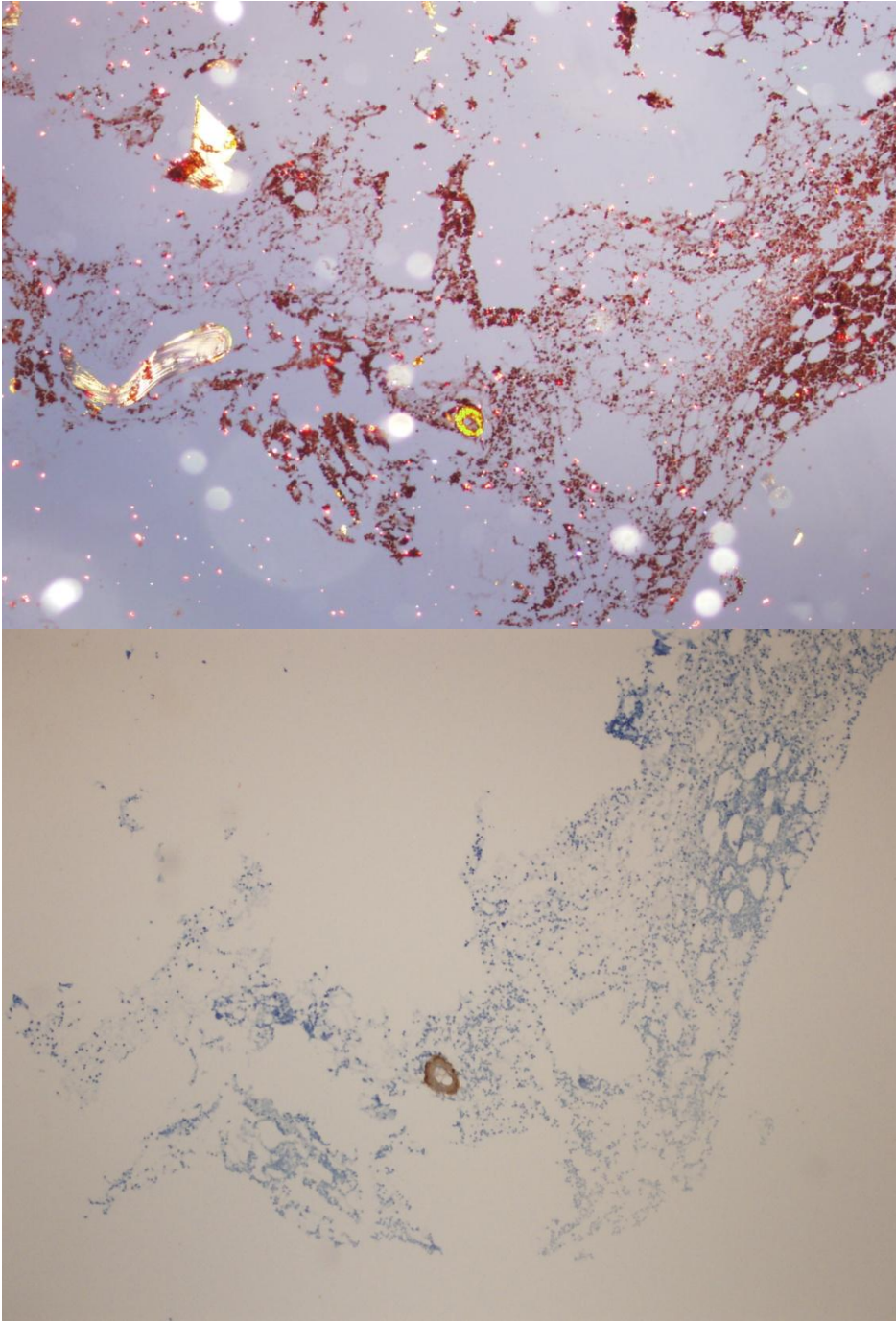
Kongo red ve AA amiloid boyamada elde edilen paternlerin bazıları aşağıda gösterilmiştir(şekil 4,5,6,7,8,9,10,11)



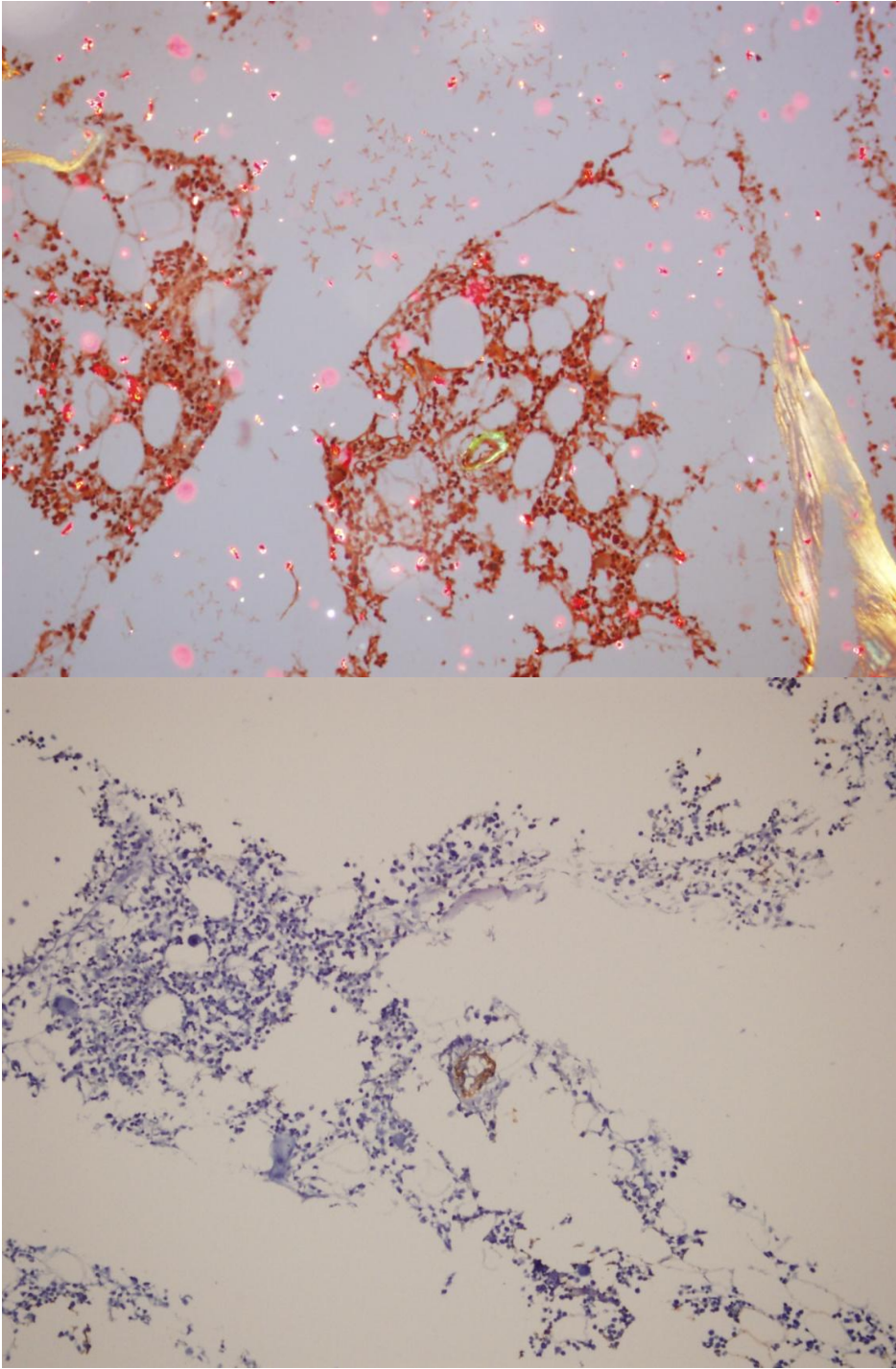
şekil 4: Kolon biopsisinde KR ve AA pozitif boyanması(x100)



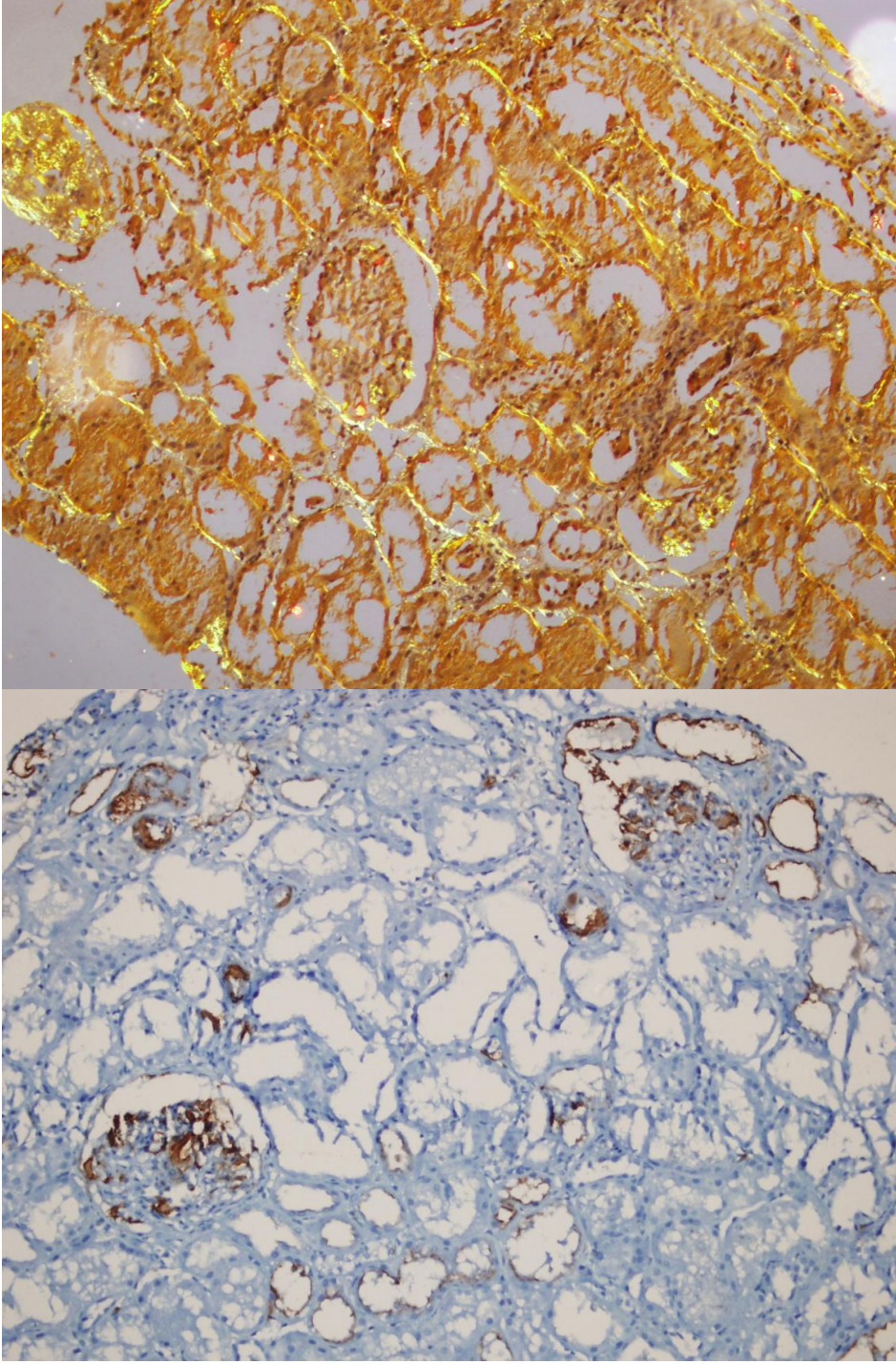
Şekil 5: Troid biopsisinde pozitif KR ve negatif AA boyanması(x100)



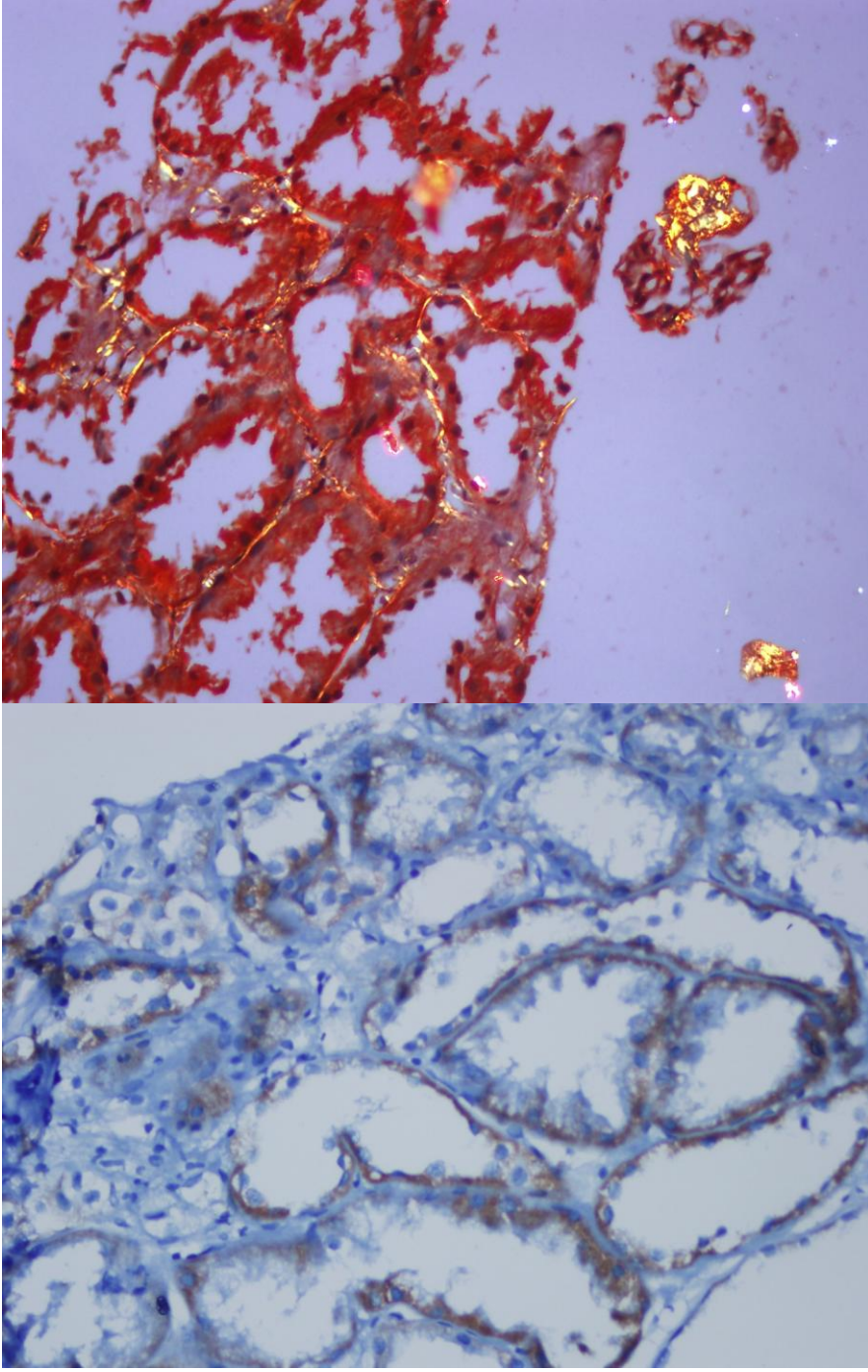
Şekil 6:Kemik iliği biopsisinde KR ve AA pozitif boyanan vasküler yapı duvarı(x100)



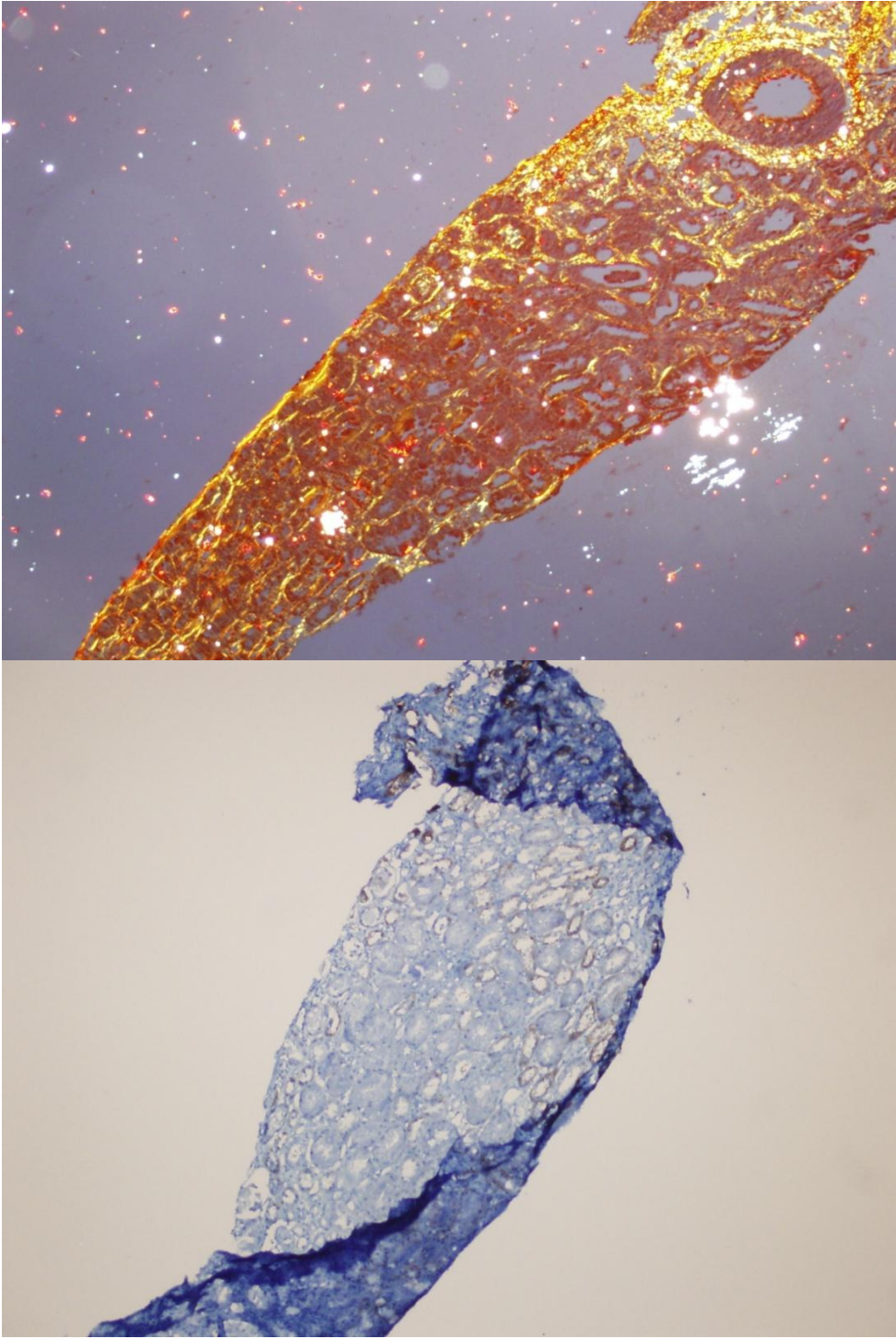
Şekil 7: Kemik iliği biopsisinde KR ve AA pozitif boyanan vasküler yapı duvarı(x200)



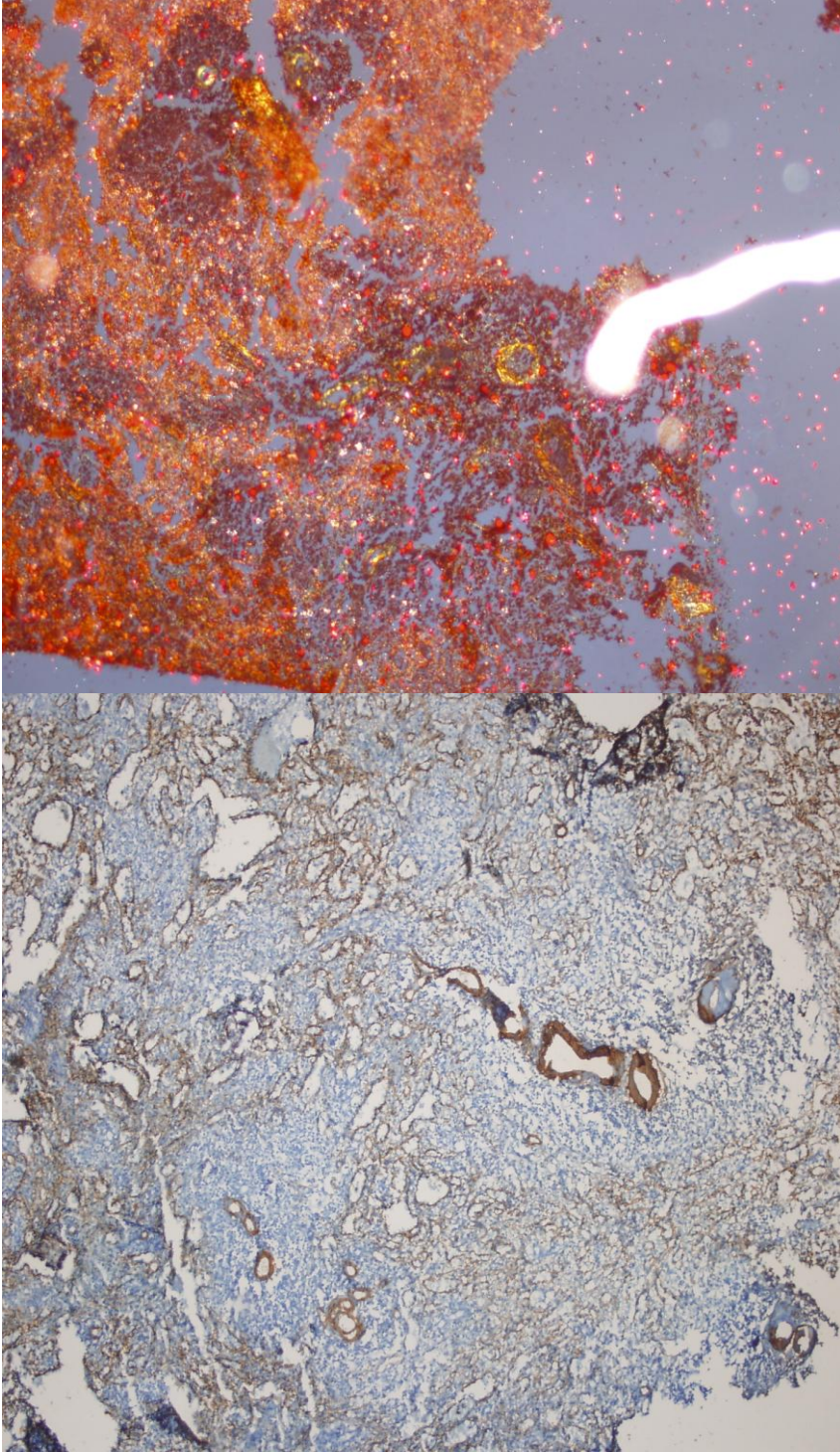
Şekil 8: Böbrek biopsisinde KR ve AA pozitif boyanması (x200)



Şekil 9: KR pozitif Böbrek biopsisinde tübül epitellerinde yalancı pozitif boyanması (x400)



Şekil 10: Böbrek biopsisinde KR ve AA negatif boyanma (x100)



Şekil 11: Dalak biopsisinde KR ve AA pozitif boyanması (x100)

Tablo VI : AA amiloid IHK boyama sonucu

AA	FREKANS	YÜZDE
POZİTİF	167	84,8
NEGATİF	30	15,2
TOPLAM	197	100

Tablo VII : Materyallerin biopsi dağılım oranları

MATERYAL	FREKANS	YÜZDE
BÖBREK	105	53,3
KARACİĞER	2	1,0
KOLON	47	23,9
KEMİK İLİĞİ	20	10,2
DERİ	3	1,5
MİDE	4	2,0
TİROİD	5	2,5
SAFRA KESESİ	1	0,5
BAĞIRSAK	5	2,5
LENF NODU	2	1,0
AKCİĞER	1	0,5
YUMUŞAK DOKU	1	0,5
DALAK	1	0,5
TOPLAM	197	100,0

Elde edilen veriler 10 yıllık yaş aralıklarına göre de değerlendirilmiş, bu yaş aralıklarına göre biopsi sayıları, materyal cinsi ve AA pozitiflik oranı saptanmıştır.(Tablo VIII,IX,X, Şekil12,13).En sık görülen böbrek ve kolon biopsilerin yaşa göre görülme oranları Şekil 14 ve tablo XI’de gösterilmiştir.

Tablo VIII: Yaş aralıklarına göre toplam biopsi sayıları

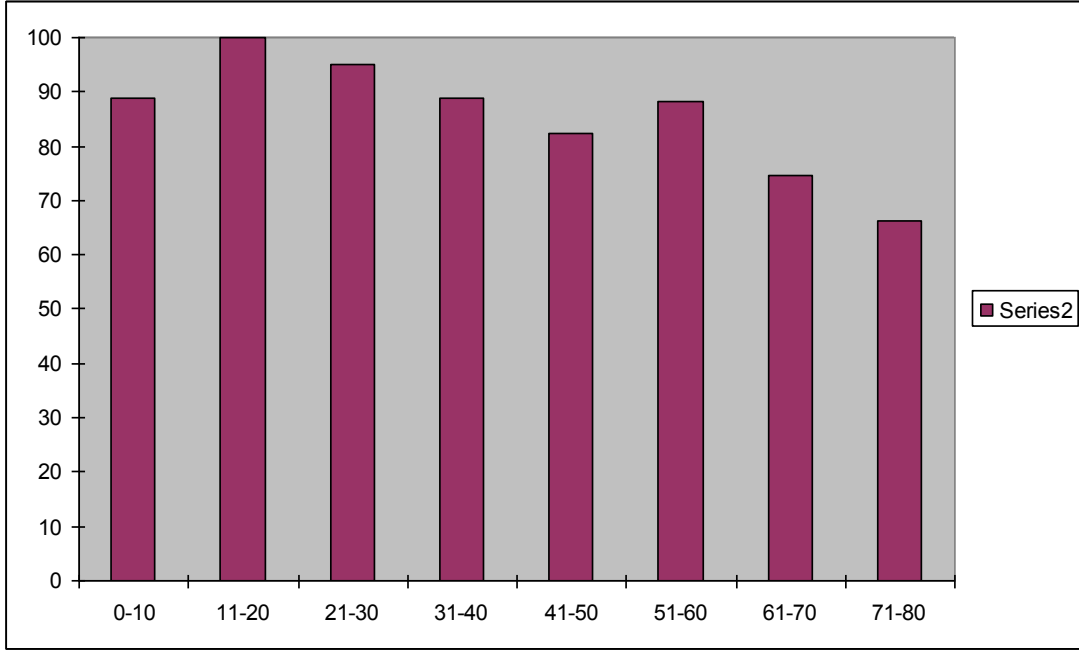
YAŞ	FREKANS	YÜZDE
1-10	9	4,6
11-20	25	12,7
21-30	20	10,2
31-40	36	18,3
41-50	17	8,6
51-60	34	17,3
61-70	22	11,2
71-80	8	4,1
Total	171	86,8
KAYIP GÖZLEM	26	13,2
TOPLAM	197	100,0

Tablo IX: Yaş aralıklarına göre AA pozitiflik oranı

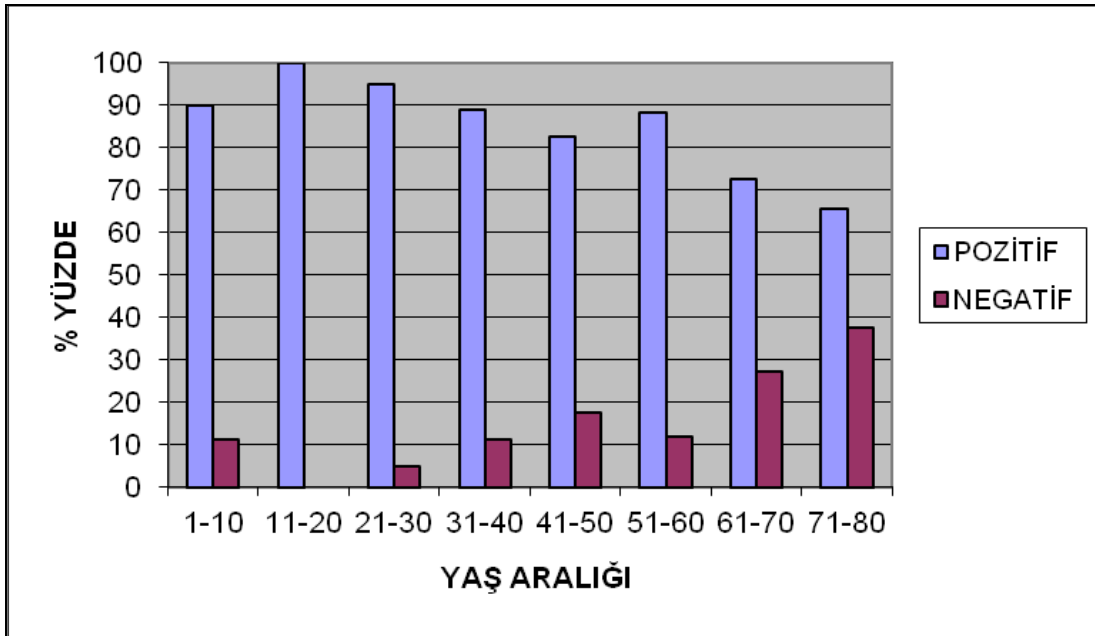
AA* YAŞ ÇAPRAZ TABLO	YAŞ							
	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
AA POZİTİF GÖZLEM SAYISI	8	25	19	32	14	30	16	5
YAŞ İÇİNDEKİ	88,9%	100,0%	95,0%	88,9%	82,4%	88,2%	72,7%	62,5%
NEGATİF GÖZLEM SAYISI	1	0	1	4	3	4	6	3
YAŞ İÇİNDEKİ	11,1%	0%	5,0%	11,1%	17,6%	11,8%	27,3%	37,5%
YAŞ ARALIĞINDAKİ TOPLAM GÖZLEM	9	25	20	36	17	34	22	8

Tablo X: Yaş aralıklarına göre biopsi yerlerinin oranı

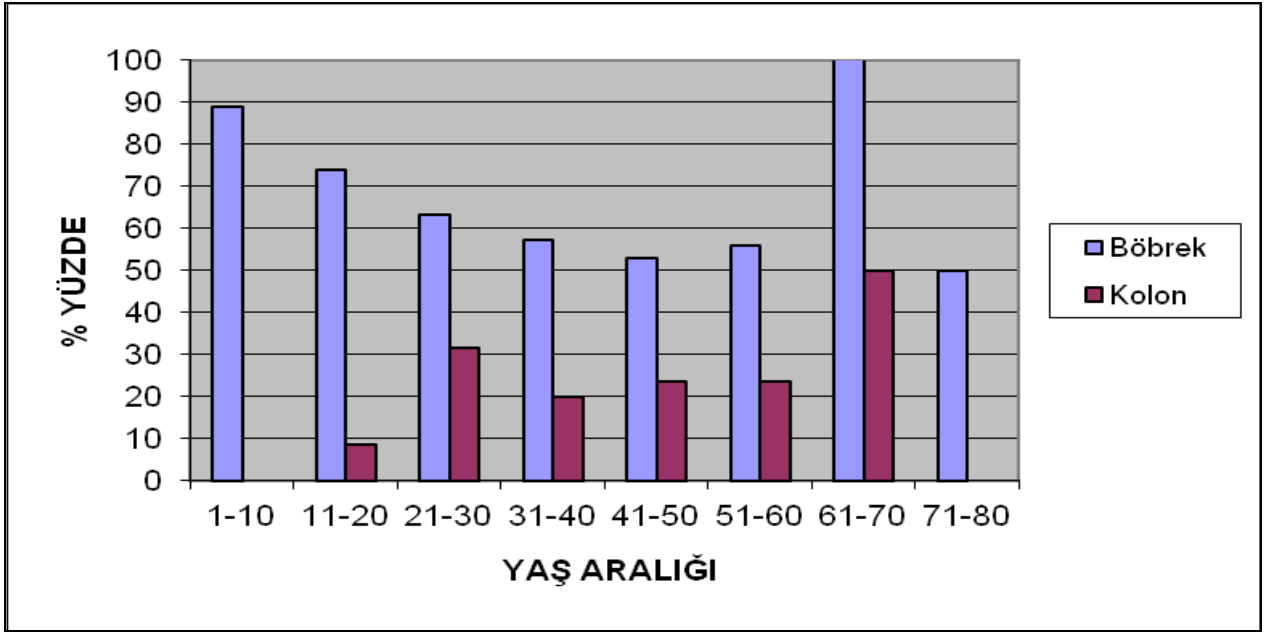
	Materyal*Yaş Çapraz Tablo							
	Yaş Aralığı							
Materyal	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Böbrek	8	17	12	20	9	19	8	4
Karaciğer	0	1	0	0	0	0	0	0
Kolon	0	2	6	7	4	8	11	0
Kemik İliği	0	1	0	3	1	5	2	2
Deri	0	0	0	1	0	0	0	0
Mide	0	1	0	0	0	0	0	1
Tiroid	0	0	0	1	1	1	1	0
Safra Kesesi	0	0	0	0	1	0	0	0
İnce Bağısak	0	1	1	1	0	1	0	0
Lenf Nodu	0	0	0	1	0	0	0	1
Akciğer	0	0	0	0	1	0	0	0
Yumuşak Doku	0	0	0	1	0	0	0	0
Dalak	1	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	9	23	19	35	17	34	22	8



Şekil 12: Yaşa göre toplam gözlemlerdeki pozitif çıkma histogramı



Şekil 13: Yaş aralıklarına göre AA pozitiflik ve negatiflik oran histogramı



Şekil 14: Yaş aralıklarına göre böbrek ve kolon biopsi sıklığı histogramı

Tablo XI: Yaşa göre böbrek ve kolon biyopsilerinin oranı

Yaş Aralığı	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Böbrek	88,9	73,9	63,2	57,1	52,9	55,9	36,4	50
Kolon	0	8,7	31,6	20	23,5	23,5	50	0

Bunlara göre örneğin, 1-10 yaş aralığında 9 adet gözlem vardır. Bunlardan 8 tanesi AA pozitif (%88,9) 1 tanesi negatiftir (%11,1). 1-10 yaş aralığındaki hastalar da toplam hastaların % 4,6 sını oluşturur. Bu yaş aralığında 9 gözlemin 8 tanesi(%88,9) böbrektir.

Toplam AA boyama yapılabilen 197 hastanın biopsi materyal cinsi ve kendi içinde sahip olduğu pozitiflik ya da negatiflik oranını Tablo 11 göstermektedir. Buna göre toplam gözlemin 53.3 ü böbrektir. Böbreklerin de kendi içinde %89,5 i AA pozitif, %10.5 i AA negatiftir. Aynı şekilde bu tabloya göre toplam 20 adet kemik iliği biopsilerinin %85'i(17) AA pozitif, %15'i(3) AA negatif, 47 adet kolon biopsisinin %91,5'i(43) AA pozitif, %8,5'i (4)AA negatif olarak saptanmıştır(Tablo XII).

Yıl aralıklarına göre biopsilerin AA pozitif ve negatif olma oranları Tablo XIII'de gösterilmiştir.

Tablo XII : 197 hastanın biopsi yerleri ve AA pozitiflik ve negatiflik oranı

MATERYAL*AA ÇAPRAZ TABLO			AA		GÖZLEM SAYISI VE TOPLAM İÇİNDEKİ YÜZDE
			POZİTİF	NEGATİF	
MATERYAL	BÖBREK	GÖZLEM SAYISI	94	11	105 (%53,3)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	89,5%	10,5%	100,0%
	KOLON	GÖZLEM SAYISI	43	4	47 (%23,9)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	91,5%	8,5%	100,0%
	KEMİK İLİĞİ	GÖZLEM SAYISI	17	3	20 (%10,2)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	85,0%	15,0%	100,0%
	TİROİD	GÖZLEM SAYISI	2	3	5 (%2,5)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	40,0%	60,0%	100,0%
	İNCE BAĞIRSAK	GÖZLEM SAYISI	4	1	5 (%2,5)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	80,0%	20,0%	100,0%
	MİDE	GÖZLEM SAYISI	3	1	4 (%2)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	75,0%	25,0%	100,0%
	DERİ	GÖZLEM SAYISI	0	3	3 (%1,5)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	0%	100,0%	100,0%
	KARACİĞER	GÖZLEM SAYISI	1	1	2 (%1)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	50,0%	50,0%	100,0%
	LENF NODU	GÖZLEM SAYISI	1	1	2 (%1)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	50,0%	50,0%	100,0%
	AKCİĞER	GÖZLEM SAYISI	1	0	1 (%0,5)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	100,0%	0%	100,0%
	DALAK	GÖZLEM SAYISI	1	0	1 (%0,5)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	100,0%	0%	100,0%
	SAFRA KESESİ	GÖZLEM SAYISI	0	1	1 (%0,5)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	0%	100,0%	100,0%
	YUMUŞAK DOKU	GÖZLEM SAYISI	0	1	1 (%0,5)
		MATERYALİÇİNDEKİ %	0%	100,0%	100,0%

TabloXIII: Yıl aralıklarına göre AA pozitif ve negatif oranları

YIL*AA ÇAPRAZ TABLO			AA		TOPLAM
			POZİTİF	NEGATİF	
YIL	1984-1989	GÖZLEM SAYISI	7	4	11
		AA İÇİNDEKİ %	4,2%	13,3%	5,6%
	1990-1995	GÖZLEM SAYISI	12	7	19
		AA İÇİNDEKİ %	7,2%	23,3%	9,6%
	1996-2001	GÖZLEM SAYISI	32	3	35
		AA İÇİNDEKİ %	19,2%	10,0%	17,8%
	2002-2007	GÖZLEM SAYISI	68	11	79
		AA İÇİNDEKİ %	40,7%	36,7%	40,1%
	2008-2012	GÖZLEM SAYISI	48	5	53
		AA İÇİNDEKİ %	28,7%	16,7%	26,9%
TOPLAM		GÖZLEM SAYISI	167	30	197
		AA İÇİNDEKİ %	100,0%	100,0%	100,0%

6 TARTIŞMA

Sistemik bir hastalık olan, çözümez proteinlerin çeşitli organ ve dokularda hücre dışı birikimi ile karakterize bir hastalık olan amiloidozis, ülkemizde de sık görülmektedir. Hayati organları etkilemesi bakımından prognozu kötü olabilmektedir. Amiloid birikimi aslında geri dönüşümsüz olay değildir. Altta yatan hastalığın tedavisiyle sistemik amiloidozis gelişimi durdurulabilir veya ertelenebilir, çok nadiren de azaltılabilir. Bu yüzden ki erken tanı ve tedavi çok önemlidir(77,78,89).

Amiloidozisin tedavisi, amiloid tipi baz alınarak yapıldığı için, amiloidozis teşhisinden sonra, doğru tip tayini en önemli basamaktır. Altın standart olan Kongo Red'in uygulanmasından sonra, ülkelere göre değişmekle birlikte, en sık görülen tiplere yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Ancak buradaki önemli bir nokta, yapılan immünohistokimyasal çalışmaların Kongo Red ile birlikte uygulanmasıdır. Dokulara Amiloid A'nın Kongo Red ile birlikte uygulanması, tek başına Kongo Red'den daha üstün bulunmuştur. Bu uygulamanın, gözden kaçabilecek amiloid vakalarını belirlemede daha duyarlı olduğu belirtilmiştir(79). Bizim çalışmamızda da biopsilerin AA immünohistokimyasal boyalı preparatları ile Kongo Red histokimyasal boyalı preparatları, eş zamanlı olarak birlikte değerlendirilmiştir. Böylece bazı yalancı pozitif olgular daha kolay belirlenebilmiştir.

Kazanılmış hastalıklar ve herediter hastalıklar, kronik enflamasyonla ilişkili olduğu sürece sistemik AA Amiloidozise ilerleyebilir. Sistemik AA amiloidozda sıklıkla görülen renal tutulum morbidite ve mortalitenin major sebebedir. 2007 yılında Fransa'da Verine Seröme, Mourad Nathalie, Desseaux Kristeli'nin yaptığı bir çalışmada renal AA Amiloidoziste klinik bulguların, özellikle amiloid dağılım paterniyle yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bunun yanı sıra aynı çalışmada renal AA amiloidoziste inflamatuvar cevap sıklığına dikkat çekilmektedir. Bu inflamatuvar

proçesin daha çok AA fibrillerine karşı gelişen ve amiloid çözümlenmesini indükleyebilecek immün cevaba bağı olduğu vurgulanmıştır(80). Yine aynı çalışmada renal amiloidozisli 174 hastanın 105 tanesi(%60,3) AL amiloidozisli, 68 tanesi(%39,1) AA amiloidozislidir. Bu da ‘batı ülkelerinde sistemik amilodozis en sık görülen formu AL amilodozistir’ görüşünü destekler niteliktedir. Normal immünoglobulinler ve paraproteinemilerde kappa (κ) hafif zincir çoğunlukta olmasına rağmen AL fibrillerinde lambda (λ) hafif zincir daha fazladır(81).

AL Amiloidozisin, sık olmamakla birlikte yanlış teşhisi de mümkündür. İngiltere’ de Lachman HS ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AL amilodozisli 350 hastada, AL amiloidozis teşhisi konulan yaklaşık % 10 hastanın, aile hikayeleri de olmadan, aslında familial amiloidozis olduğu saptanmıştır. Yani bu çalışmada AL amiloidozisli 350 hastanın 34’üne yanlış teşhis konulduğu anlaşılmıştır. Saptanan bu hastaların da % 24’ünde de, ayrıca low grade monoklonal gammapati saptanmıştır(82). Bu çalışmaya göre herediter amiloidozisli olgular yanlış olarak AL amiloidozis gibi teşhis edilebildiği için, amiloidi tiplendirirken ATTR ve AFib (Fibrinojen A α zinciri; herediter amiloidozisin 2. sık sebebi) de uygulanmalıdır(1,82).

Batı ülkelerinde son 3 dekatta, AA Amiloidozisin etyolojisi değişmiştir. Tüberkülozun gerilemesiyle romatizmal hastalıklar, AA amiloidozisin en sık sebebi olmuştur.(16,30,83) Finlandiya’da yapılan bir çalışmada 1.666 RA’li hastaların otopsilerinde % 5.8 oranında amiloidozis saptanmıştır(84).

Romatolojistler, AA amiloidozisin, romatizmal hastalıklar, özellikle de romatoid artrit patansiyel komplikasyonu olduğunda, genellikle hemfikirlerdir. Ancak sistemik amiloidozisin en sık formu olan AL amiloidozis de sık olmasa da iskelet-kas ve eklemlerde birikebildiği belirtilmektedir(16).

Gelişmekte olan ülkelerde AA amiloidozis AL amiloidozise göre daha sık görülürken , ABD’de ve batı ülkelerinde sistemik amiloidozisin en sık tipi AL amiloidozistir(1). Bunu destekler biçimde ABD’de yapılan bir çalışmada 2003-2007

yılları arasında elde edilen amiloid pozitif 23 vakanın 20 tanesi alt tiplendirmeye alınabilmiş olup, bunların da 16(%80) tanesi AL amiloidozis, 4 tanesi(%20) AA amiloidoz olarak saptanmıştır. Yine yabancı ülkelerdeki yayınlarda, AL amiloidozis genellikle 50 yaş üstünde görülmesine rağmen nadiren genç erişkinlerde de görülebilir, denmektedir(85). Bizim çalışmamızda ise bunun tersi bir gelişme dikkati çekmiştir.AA pozitiflik oranı 1-10 yaş arası %88,9, 11-20 yaş arası %100, 21-30 yaş arası %95 bulunmuştur.Aynı durum 61-70 yaş arası %72,7, 71-80 yaş arası %62,5 oranında saptanmıştır.Bu durumdan, küçük yaşlarda alınan biopsilerin %70'in üzerinde bir oranda renal biopsi olası ve FMF faktörü de etkilidir. 61-70 yaş arası biopsilerde ise kolon biopsileri ağırlıktadır.

Batı ülkelerinde durum böyle iken, Çin'de 32 renal amiloidozisli hastada yapılan çalışmada, 28 hastada(%85) AL amiloidoz saptanmış olup, yalnızca 1 hastada AA amiloidoz saptanmıştır(86).

Ülkemizde Ege Üniversitesi patoloji departmanında yapılan bir çalışmada, 1990-2007 yılları arasında renal amiloidozisli 288 hastanın toplam 305 renal biopsileri saptanmış olup, bu biopsilerde AA/AA dışı amiloidoz oranı 9/1 olarak elde edilmiştir. Bu yüksek oran büyük olasılıkla FMF ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca böbrek biopsilerinde, bu oranın Batı Avrupa'da 2/1, ABD'de 1/17 olmasına göre kıyas yapılmıştır(87). Bizim çalışmamızda da tüm ele alınan 197 hastanın 167 (%84,8) tanesinde AA pozitifliği saptanmıştır. Sadece böbrek biopsileri ele alındığında ise bu oran, bizim çalışmamızda, 105 böbrek biopsisinin 94 adetinde, yani %89,5 olarak bulunmuştur. Bu sonuç da ülkemizde önceki yapılan çalışmalarla oldukça koreledir. Yine ülkemizde Hacettepe Üniversitesinde yapılan bir çalışmada, 19 yaşın altında FMF' li hastalardan alınan böbrek biopsilerinde, sekonder amiloidoz gelişme oranları karşılaştırılmış. 1978-1990 yılları arasında sekonder amiloidoz oranı %12,1 iken, 2000-2009 yılları arasında bu oran %2 bulunmuştur. Günümüze yaklaşırken bu orandaki belirgin azalma oldukça dikkat çekici bulunmuştur(88).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz ve ülkemizin diğer bölgelerinde yapılan çalışmalarla korele olarak bulduğumuz %84,8'lik AA pozitiflik oranı anlamlı olarak yüksektir. Bulduğumuz bu orana paralel olarak, kliniğimizde rutin uygulanan Metil Viole ve Kongo Red ile yapılan histokimyasal çalışmaya AA immünohistokimyasal çalışmanın da eklenmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu birlikte ve eşzamanlı uygulamayla AA amiloid pozitif olguları belirlemede duyarlılığın yükseldiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda dikkatimizi çeken bulgulardan biri; ilk başta elimizde belirlediğimiz 300 hastanın 197 tanesine AA immünohistokimyasal çalışma yapılabilmiş olmasıydı. Bunun sebebi parafin bloklardaki doku yetersizliği idi. Bu da klinisyenlerin biopsi alırken, yeterli miktarda materyal göndermeye dikkat etmeleri gerekliliğini akla getirdi.

Sonuç olarak; daha önceki yayınlar göz önüne alındığında hastaların daha uzun bir surviye sahip olabilmeleri için yapılması gerekli ilk şey, önce amiloidden şüphelenmek, şayet amiloidozis varsa tipini belirlemektir. Amiloidozis tiplerinin tedavi protokolleri belirgin farklılıklar gösterdiğinden erken tanı ve tedavi, hastaların yaşam şansı açısından kritik öneme sahiptir.

7 SONUÇLAR

1 – Bölgemizdeki amiloid pozitif olgularda %84,8 oranında AA pozitifliği elde edildi. AA dışı olma oranı da %15,2 olarak saptandı. Bu oran, ülkemizde diğer bölgelerde yapılan çalışmalarla koreledir. Bu oranın yüksek olması nedeniyle Kongo Red ve AA amiloidin rutin olarak eş zamanlı uygulanmasının AA Amiloidozis olgularını belirlemede yararlı olacağı düşünülmüştür.

2 – Amiloid pozitif olgularda böbrek biopsilerinin % 89,5'inin, kolon biopsilerinin %91,5'inin, kemik iliği biopsilerinin % 85'inin AA pozitif olduğu saptandı.

3 - Ayrıca vaka sayısı az olmakla birlikte karaciğer, cilt, tiroid, safra kesesi ve yumuşak doku biopsilerinde AA dışı amiloidozislerin ağırlıklı olduğu saptandı.

4 - AA pozitiflik oranı en yüksek 11-20 yaşları arasında %100 olarak bulundu. Bu orandan, bu yaşlarda daha çok böbrek biopsi sayısının fazla olması ve FMF'in sorumlu olduğu düşünüldü.

5 - AA negatiflik oranının 60 yaş üstünde giderek arttığı farkedildi. Bu da ülkemizde ileri yaşlarda, AA dışı amiloidozis olma olasılığının yükseldiğini ve araştırılması gerekliliğini ortaya koydu.

6 - 300 hastanın 103 tanesinde AA boyamada doku yetersiz bulundu.Sonuçta elimizde AA boyayabildiğimiz toplam 197 hasta kaldı. Bu da klinisyen tarafından küçük biopsi gönderirken doku yeterliliğine dikkat edilmesi gerekliliğini akla getirdi.

KAYNAKLAR

- 1** - Picken Maria M. New Insights into systemic amyloidosis : the importance of diagnosis of specific type, Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2007 16: 196-203, Lippincott Williams & Wilkins
- 2** - Pepys MB: Pathogenesis, diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 356:203,2001
- 3** - Merlini G, Bellotti V : Molecular mechanisms of amyloidosis. New Engl J Med 349:583,2003.
- 4** - Glenner GG, Eanes E D, Bladen HA et. al. Beta Pleeta sheef fibrils. A comparison of native amyloid with synthetic protein fibrils, Histochem, Cytochem, 1974; 22: 1141-58
- 5**- Glenner GG, Amyloid deposits and amyloidosis. The β - fibriloses N.Eng S. Med. 1980: 302: 1283-92
- 6** - Westermark P, Benson MD, Buxbaum SN, et al. Nomenclature Committee of the international society of Amyloidosis. Amyloid : temporal terminology classification Report from the Nomenclature Committee of the international Society of Amyloidosis, Amyloid 2005 ; 12:1-4
- 7**- Kumar, Abbas, Fausto; Akut ve Kronik Enflamasyon, Robbins ve Cotran, Hastalığın Patolojik Temeli 7. Baskı, S:84, , S: 258-264. , S: 1182, S : 992, S : 610, S : 678, 2009
- 8** - Obici L, Perfetti, V., Palladini, G., Moratti, R.& Merlini, G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases Biochem. Biophys. Acta 1753. 11-22 (2005).
- 9** - DeArmond SJ: Cerebral amyloidosis in prion diseases . Int J Exp Clin Invest 7:3,2000
- 10** - Dobson CM : Protein folding and its links with human disease. Biochem Soc Symp:1,2001

- 11** - Büyükberber S, Dumlu Ş. , Örmeci N. Amiloidoz ve gastrointestinal sistem tutulumu. TKlin. Tıp Bilimleri 1992; 12:346-354
- 12** - Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL): Clinical and laboratory features of 229 cases. Mayo Clin Proc. 1983; 58: 665-681
- 13** - Falk R H, Comenzo, R.L.&Skinner, M.The Systemic amyloidosis, N. Engl. J. Med, 337, 898-909 (1997)
- 14** - Gertz MA, Merlini G, Treon SP. Amiloidozis and Woldenstrom's macroglobulinemia Hematology Am Soc Hematol. Educ Program 2004; 257-282
- 15** - Harrison C J , et al: Translocations of 14q32 and deletions of 13q14 are common chromosomal abnormalities in systemic amyloidosis. Br J Haematol 117:427,2002.
- 16** - Perfetto F.etall Nat, Rev, Rheumato.6,417-429 June 2010.
- 17** - Haas, M., Meehan, S.M., Kamison, T.G&Sapargo, B.H.Cahonging etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome : a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. Am. J. Kidney Dis. 30, 621-631 (1997).
- 18** - Kushwaha, S.S., Fallon, S.T.& Fuster, V. Restrictire kardiomyopathy. N.Engl. S.Med. 336, 267-276 (1997)
- 19** - Park, M.A. et al, Primary (AL) hepatic amyloidosis : clinical features and natural history in 98 patients Medicine (Baltimore) 82, 291-298 (2003)
- 20** - Nestle, F.O&Burg, G.Bilateral carpal tunnel synndrome as a clue fort he diagnosis of systemic amyloidosis. Dermatology 202, 353-355 (2001)
- 21** - Dubrey, S.W., Cha, K., Skinner, M., LaValley, N &Falk, R.H. Famillial and primary (AL) cardiac amyloidosis; echocardiographically similar diseases withdinstinctly different clinical outcomes Heart 78, 74-82 (1997).
- 22** - Liao, R.et al. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction is isolated mause hearts circulation 104. 1594-1597 (2001)

- 23** - Rocken C, Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch* 2002; 440:111-122
- 24** - Rocken Christoph-Shakespeare Ann Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis, *Virchows Arch* January (2002) 400; 111-122 Springer -Verlag 2002
- 25** - Joss N, Mc Laughlin K, Simpson K, Boulton-Jones SM (2000) Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Qs Med* 93:535-542
- 26** - Husby G, Marhaug G, Downton B, Sletten K, Sipe JD (1994) Serum Amyloid A (SAA): Biochemistry, genetics and the pathogenesis of AA Amyloidosis, *Amyloid* 1: 119-137
- 27** - Malle E, Steinmetz A, Raynes S G (1993), Serum Amyloid A (SAA) : an acute phase protein and apolipoprotein, *Atherosclerosis* 102 : 131-146
- 28** - Rocken C, Radun D, Glosbrennar B, Malfert heiner P, Roessner A (1999) Generalized AA Amyloidosis in a 58 year-old Caucasian woman with an 18-month history of gastrointestinal tuberculosis, *Virchows Arch* 434:95-100
- 29**- Hawkins P.N. et al. Serum amyloid P component scintigraphy and turnover studies for diagnosis and quantitative monitoring of AA amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis *Arthritis and Rheumatism*. 1993; 36: 842-51
- 30** - Gertz, M.A. & Kyle, R.A. Secondary systemic amyloidosis. response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 70:246-256 (1991).
- 31** - Tuglular S, Yalankaya F, Paydas S, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey, *Nephrology dialysis Transplantation*, 2002; 17: 2003-2005
- 32** - Çakar, N. Et al. Familial Mediterranean fever (FMF)- associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clin, Exp.Rheumatol*. 19 (Suppl.24). 563- 567 (2001).
- 33** - Tanaka.F.et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis, *Clin. Exp. Rheumatol*. 21. 343-346 (2003) .

- 34** - Gejyo, F.& Narita, I. Current clinical and pathogenetic understanding of B2 M-amyloidosis in long term haemodialysis patients. *Nephrology* 8 (Suppl.2), 545-549 (2003),
- 35** - Noel, L.H. et al. Tissue distribution of dialysis amyloidosis. *Clin. Nephrol.* 27. 175-178 (1987)
- 36** - Gal. R. Korzets, A., Schwartz, A., Rath-Wolfson, L.& Gofton U. Systemic distribution of beta 2- microglobulin- derived amyloidosis in patients who undergo long-term hemodialysis. Report of seven cases and review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 118, 718-721 (1994).
- 37** - Connors Ltt, PRokayera T, Akar H, et al, Familial amyloidosis: recent novel and rare mutations in a clinical population. In: Grateau G, Kyle RA, Skinner M, editors. *Amyloid and Amyloidosis*. Boca Raton, FL: CRC Pres; 2005. pp.360-362.
- 38** - Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure. *Arch. Intern Med.* 2005; 165:1425-1429
- 39** - Benson MD. Ostertag revisited: the inherited systemic amyloidosis without neuropathy. *Amyloid* 2005; 12:75-87
- 40** - Drenth JP, van der Meer JW : Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345:1748,2001
- 41** - Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr Top microbial immunol.* 2006; 305:586-599
- 42** - Touitou I: The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 9:473,2001.
- 43** - Cornwell GC, et al: The age related amyloids : a growing family of unique biochemical substances. *J Clin Pathol* 48:984,1995.
- 44** - Rose BD, Apel GB, Kyle RA, Renal Amyloidosis, Up To Date CD-ROM Release 10.2; 2002
- 45** - Tinaztepe K. Renal amyloidosis in childhood An overview of the topic with 25 years experience *Turk S. Pediatr.* 1995; 37:357-373

- 46** - Danby P, Harris KPG, Williams B, et al. Adrenal dysfunction in patients with renal amyloid, *Q Med* 1990; 76: 915-922
- 47** - Sean D Sipe, Alan S Cohen. Amyloidosis. Fauci S, Braunwald E, Isselbacher K. (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed., 1998;2: 1856-1860.
- 48** - Ades CS, Strutton GM, Walker NI. Spontaneous rupture of the liner associated with amyloidosis. *S Clin Gastroenterol* 1989, 11; 85-87,
- 49** - Bose S, Kapila K, Verma K. Amyloidosis of the liver diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1989; 33: 935-936
- 50** - Tada S, Lida M, Iwashita A, et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest. Endosc.* 1990; 36: 10-14
- 51** - Brian H. Ahheimor's disease: Progress in molecular pathology. *Nature* 1987; 325: 658-659
- 52** - Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA, Pulmonary amyloidosis: The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med* 1996; 124: 407-413
- 53** - Greenberg S : Cerebral Amyloid Angiopathy: Prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology* 51:690,1998
- 54** - McCarthy RE III, Kasper EK: A review of the amyloidoses that infiltrate the heart. *Clin Cardiol* 21:547;1998
- 55** - Kyle RA ,et al: The spermortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *AMM J Med* 171:395,1996
- 56** - Jacobson DR,et al: Variant-sequence transthyretin (isoleucine122)in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med* 336:466,1997
- 57** - Şen S, Alkarat MB, Akalın T, Amiloidozis Tanısında Zorluklar : Böbrek İğne Biyopsisinden Kaçınılabilir mi? *Ege Tıp Dergisi* 41 (4) : 201-206, 2002
- 58** - Kyle RA. Diagnosis of primary (AL) and secondary (AA) amyloidosis, UP To Date CD-ROM Release 10.2 : 2002
- 59** - Beer TN, Edwards CW. Pulmonary nodules due to reactive amyloidosis CAA/ in Crohn's disease, *Thorax* 1993; 48: 1287-1288

- 60** - Guy CD ,Jones CC :Abdominal fat pad aspiration biopsy for tissue confirmation of systemic amyloidosis: spesificity, positive predictive value, and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathology* 24:181,2001
- 61**- Hachulla, E. Et al. Labial salivary gland biopsi is a reliable test fort he diagnosis of primary and secondary amyloidosis. *Arthritis Rheum* 36, 691-697 (1993).
- 62** - Giorgadze. T., Baloch, Z. W, Thaler, fire-needle aspiration fo the salivary gland: case report *Diagn. Cytopathol.* 31,57-59 (2004).
- 63** - Gillmore, J.D., Lorat. L.B., Persey. M.R., Pepys, M.B&Hawkins P.N.Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 358. 24-29 (2001).
- 64** - Merlini, G.& Bellotti, V.Molecular mechanisms of amyloidosis. *N.Engl. J.Med.* 349, 583-596 (2003)
- 65** - Comenzo, R.L. et al. Dose-intensive malphalan with blood stem-cell support for the treatmant of AL (amyloid light chain) amyloidosisi surviral and responses in 25 patients. *Blood* 91, 3622-3670 (1998)
- 66** - Skinner, M. et al. High dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis : an 8 -year study. *Ann. Intern, Med.* 140, 85-93 (2004)
- 67** - Corkery, J., Bern, M.M. & Tullis. J.L. Resolution of amyloidosis and plasma-cell dyscrasia with combination chemotherapy, *Lancet* 2, 425-426 (1978)
- 68** - Kyle. R.A. et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis : colchicine alone. melphalan and prednisone, and malphalan, prednisone and colchicine. *N. Enagl. J.Med.* 336, 1202-1207 (1997)
- 69** - Palladini F. et al The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effektive but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL) *Blood* 105, 2949-2951 (2005)

- 70** - Seldin DC, Anderson JJ; Skinner M. Et al. Successful, treat mant of AL amuloidosis wth high dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients over age 65. Blood 2006; 108: 3945-3947
- 71** - Wilczek HE; Larsson M, Ericzon BG. Report from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy world transplant Registry (FAPWTR) and the Domino Liver Transplant Registry (DLTR), Transplantation 2006;82(1 suppl 2):152A
- 72** - Oguchi K, Takei Y, Ikeda S. Valve of renal biopsi in the prognosis of liner transplantation in familial amyloid palyneuropatly ATTR Val 30 Met patients. Amyloid 2006; 13:99-107.
- 73** - Berk S.Bisbee S. Kelly S, et al. Clinical trial for TTR amyloidosis using diflunisal. Amyloid 2006; 13 (suppl.1): 11A
- 74** - Lachmann. H. S et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N.Engl. J. Med. 356, 2361-2371 (2007)
- 75** - Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechonism of the anti-inflammatory effect of col cihicines in rheumatic diseases: a possible new autlook through microarray analysis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 274-282
- 76** - Comenza, R.L., Zhou, P., Fleisher, M., Clark, B.& Temya-Felalstein,J. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gamimapaties and hereditary amyloid proteins, Blood 107. 3489-3491 (2006)
- 77** - Hrcic R, all S, Wolfenbarger DA, Nurphy CL, Schell M, Weiss DT, Solomon A (2000) Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. Am S.Pathol 157:1239-1246
- 78** - Wright SR, Ozdemir AI, Matsuzatki M, Binette P, Calkins E (1972) Amyloid resorption : possible role of multinueleated giant cells.The apparent failure of penicillamine treatment. Johns Hopkins Meds 130: 278-288
- 79** - Linke RP, Garther HV and Michels H.High-sensitivity diagnosis of AA amyloidosis using Congo red and immunohistochemistry detects missed amyloid

diposits S Histochem Cytochem 1995 Sep : 43(9): 863-9

80 - Verine Seröme, Mourad Nathalie, Desseaux Kristeli, Clinical and Histological Characteristics of renal AA Amyloidosis: A retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response, Human pathology, April 2007, Elsevier, 1808

81 - Solomon A, Frangione B, Franklin EC. Preferential association of the λ VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL. J Clin Invest. 1982; 70:453-457.

82 - Lachmann HS, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (Primary) amyloidosis. N Eng. J Med. 2002; 346: 1786-1791.

83 - Lansser S. Van Rijswijk MH, Mevjer S. Et al. Systemic Amyloidosis: a clinical survey of 144 cases Neth J.med 1986 : 29: 376-385

84 - Myllykangas-Luosujärvi, R. Aho.K, Kautiainen, H.& Hakala, M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland, Rheumatology (Oxford) 38, 499-503 (1999)

85 - Cathcart ES. Infiltrative disorders associated with rheumatic disease, In: Kelley W, Harris EP, Ruddy S, Stedje CB (eds): textbook of Rheumatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993; 1413-27.

86 - QU Zhen, Zheng Xin, Su-Xia Wang, Clinical and pathological features of renal amyloidosis: An analysis of 32 patients in a single Chinese centre, Nephrology 15(2010) 102-107.

87 - Şen Sait MD, Sarsık Banu, A Proposed Histopathologic Classification, Scoring, and Grading System for Renal Amyloidosis, Standardization of Renal Amyloid Biopsy Report. Arch Pathol Lab Med-Vol 134, April 2010.

88- Akse Önal Victoria, Sağ Erdal, Özen Seza, Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better?, Eur J Pediatr (2010) 169:971-974.

