

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL AMİLOİDOZLU HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF
ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazir YAYLA

Samsun
Ocak -2010

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL AMİLOİDOZLU HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF
ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazir YAYLA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kuddusi CENGİZ

Samsun
Ocak 2010

İÇİNDEKİLER	<u>Sayfa No</u>
İçindekiler	I
Kısaltmalar	III
Tablo Listesi	IV
Özet	V
Abstract	VII
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1 Tarihçesi	2
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Patogenez	3
2.4 Amiloidoz Klinik Tipleri	7
2.4.1 AA Amiloidoz	7
2.4.2 AL Amiloidoz	9
2.4.3 Diyalize Bağlı Amiloidoz	11
2.4.4 Herediter Amiloidoz	11
2.4.4.1 Transtiretin Amiloidozu	11
2.4.4.2 Apolipoprotein A-I Amiloidozu	12
2.4.4.3 Gelsolin Amiloidozu	12
2.4.4.4 Lizozim Amiloidozu	12
2.4.4.5 Sistatin C Amiloidozu	13
2.4.4.6 Fibrinojen Hafif Zincir Amiloidozu	13
2.4.4.7 Apolipoprotein A-II Amiloidozu	13
2.4.5 Serebral Amiloidoz	13
2.4.6 Senil Amiloidoz	13
2.4.7 Kutanöz Amiloidoz	14
2.4.7.1 Primer Lokalize Kutanöz Amiloidoz	14
2.4.7.2 Sekonder Lokalize Kutanöz Amiloidoz	14
2.5 Laboratuvar	15
2.6 Tanı	15
2.7 Prognoz	16

2.8 Tedavi	17
2.8.1 Destek Tedavi	17
3. Materyal Metod	19
3.1 Çalışmaya Alınan Hastalar	19
3.2 İstatistik	20
4. Bulgular	21
5. Tartışma	33
6.Sonuçlar	40
7.Kaynaklar	41

KISALTMALAR

AAA, FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
A.B.D	: Ana Bilim Dalı
SAP	: Serum Amiloid P
SAA	: Serum Amiloid A
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
BD	: Bilim Dalı
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
IL	: İnterlökin
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
HDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
CRP	: C Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
LDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
TG	: Trigliserid
OMÜTF	: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Apo A	: Apolipoprotein A
TTR	: Transtiretin
Glyc	: Gelsolin
NS	: Nefrotik Sendrom
Hb	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
AA	: Sekonder Amiloidoz
AL	: Primer Amiloidoz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
GAG	: Glikozaminoglikan
Ig	: İmmünoglobulin
PLKA	: Primer Lokalize Kutanöz Amiloidoz
INR	: Uluslararası Normalizasyon Oranı
SD	: Standart Sapma
İBD	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
CFU	: Koloni Oluşturan Birim
MEFV	: Akdeniz Ateşi Geni
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TABLO LİSTESİ		Sayfa No
Tablo I	: Sistemik Amiloidozlarda Fibriler Proteinler ve Klinik Durumlar	4
Tablo II	: Herediter ve SSS Amiloidozlarındaki Fibriler Proteinler ve Klinik Durumlar	5
Tablo III	: Oküler ve Lokalize Amiloidozlarda Fibriler Proteinler ve Klinik Durumlar	6
Tablo IV	: Ülkemizde AA Amiloidoz Nedenleri	9
Tablo V	: Laboratuvar Testleri ve Bulgular	15
Tablo VI	: Yıllara Göre Amiloidoz Tanısı Dağılımı	21
Tablo VII	: Cinsiyet ile Tanı Arasındaki İlişki	21
Tablo VIII	: Hasta Yaş Grupları ile Cinsiyet İlişkisi	22
Tablo IX	: Etiyoloji Grupları ile Cinsiyet Arasındaki İlişki	23
Tablo X	: Kronik Hastalıklar ve Etiyolojideki Görülme Sıklığı	24
Tablo XI	: Etiyoloji Grupları ile Yaş Aralıkları Arasındaki İlişki	25
Tablo XII	: Etiyoloji Grupları ile Biyopsi Yerleri Arasındaki İlişki	26
Tablo XIII	: Etiyoloji Grupları ile Kan Grupları Arasındaki İlişki	27
Tablo XIV	: Etiyolojiler ve Beden Kitle İndeksleri	28
Tablo XV	: Etiyoloji Grupları ile Laboratuvar İlişkisi	29
Tablo XVI	: Etiyoloji Grupları ile Komplikasyonlar Arasındaki İlişki	31
Tablo XVII	: Çeşitli Çalışmalarda Amiloidoz Etiyolojileri	34

ÖZET

Amiloidoz, fibriler yapıdaki bir protein olan amiloidin doku veya organlarda birikmesi sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu birikime bağlı olarak söz konusu doku veya organların normal yapısı ve fonksiyonları bozulur.

Amiloid fibrilleri, kendine has ultrastrüktürel yapıları olan ve nonfibriler glukoprotein yapıdaki amiloid P proteini ihtiva eden depozitlerdir. Serum Amiloid P proteini (SAP) 25462 dalton ağırlığında CRP (C reaktif protein) içeren pentraxin protein ailesinden bir proteindir. Amiloid fibrillerine bağlanarak, bu fibrillerin parçalanmasını engellemekte ve dokularda birikmesine neden olmaktadır.

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (OMÜTF) İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı (A.B.D.) Nefroloji ve İç Hastalıkları Klinikleri'nde Kasım 2006 ve Eylül 2009 tarihleri arasında idrar tetkiklerinde proteinüri saptanan ve doku biyopsisi sonucu amiloid pozitif olarak değerlendirilen 112 hasta alındı.

Hastalarda etiyolojiye ve takip sırasında amiloidoza sekonder komplikasyonlara yönelik incelemeler yapıldı. Bunlar, amiloidoza neden olabilecek hastalıkların hikaye ve bulgularını içermekteydi. Hastaların dosyalarından serum kreatinin, albümin, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), HDL (düşük dansiteli lipoprotein), LDL (yüksek dansiteli lipoprotein), trigliserid, total kolesterol, hemoglobin, 24 saatlik idrar proteini, spot idrar protein/kreatinin oranı değerleri incelenip dosyada yer alan iki değer aritmetik ortalamaları hesaplanarak kaydedildi. Hastaların boy(cm), vücut ağırlıkları(kg) ölçülüp; vücut ağırlığı(kg)/boy(m²) formülü kullanılarak beden kitle indeksleri hesaplandı. Majör kan grupları ve Rh grupları incelendi.

Amiloidoz etiyolojisini 59(%52,7) hasta ile Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), 32(%28,6) hasta ile kronik hastalıklar (romatoid artrit, ankilozan spondilit, bronşektazi, larenks karsinomu, crohn hastalığı, hodgkin lenfoma, psöriatik artrit, tüberküloz) oluştururken, 21(%18,7) hastada neden saptanmadı. Çalışmamızda 61(%54,5) hasta kolon biyopsisi, 35(%31,3) hasta böbrek biyopsisi, 16(%14,3) hasta diğer biyopsiler sonucu tanı almış olup; istatistiki olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05). Etiyoloji gruplarını laboratuvar parametreleri açısından değerlendirdik. Hb, serum albümin, CRP, ESR, GFR, 24 saatlik

idrar proteini, spot idrar protein/kreatinin oranı değerleri incelendiğinde FMF grubunda Hb, CRP, GFR(Glomerüler Filtrasyon Hızı), serum albümin değerleri diğer iki gruba göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, 24 saatlik idrar proteini ve ESR değerleri diğer iki grupta FMF grubundan istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda amiloidoz etiyolojilerine göre lipid profili; FMF, kronik hastalıklar ve etiyolojisi bilinmeyen gruplar açısından incelendiğinde; HDL, FMF grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek, LDL, total kolesterol ve trigliseridler FMF grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamız, renal amiloidozlu hastaların kan gruplarını ve beden kitle indekslerini araştıran ilk çalışma olup; kan gruplarında toplumdaki normal sıklıktan farklı olarak 0 Rh+ 36(%32,1) hastada, B Rh + 27(%24,1) hastada ve A Rh+ 14(%12,5) hastada bulunmuştur. Hastalarımızın ortalama beden kitle indeksi $30,1\pm 5,9$ kg/m² olup obez sınıfı içerisinde değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimler: Amiloid, amiloidoz, FMF

ABSTRACT

Amyloidosis is a disease that presents as a result of accumulation of amyloid in tissues or organs which is a protein that has a fibrillary structure. Depending on this accumulation, the normal structure and function of tissues or organs break down.

The amyloid fibrils are deposits that have specific ultrastructural structures and contain amyloid P protein which has nonfibrillary glycoprotein structure. Serum Amyloid P protein (SAP) is a protein that has 25462 dalton weight and contains CRP (C reactive protein) and is from pentraxin protein family. It bounds to amyloid fibrils and prevents their proteolysis by this way.

In the present study, 112 patients that were assessed as amyloid positive by the tissue biopsy at 19 Mayıs University Medicine Faculty Internal Medicine Department Nephrology and Internal Medicine Clinics between November 2006 and September 2009 were included.

In the patients, investigations aimed at the etiology and the complications that can be secondary to amyloidosis were performed. These were containing the history and the results of diseases that can cause to amyloidosis. The serum creatinine, albumin, CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), HDL(High Density Lipoprotein), LDL (Low Density Lipoprotein), triglyceride, total cholesterol, hemoglobin, 24-hour urinary protein and protein/creatinine ratio values were examined and recorded by estimating the arithmetic average of two values that appear in the file. The height (cm) and weight (kg) of the patients were measured and their body mass index were estimated by using weight (kg)/height (m²) formula. Major blood groups and Rh groups were examined.

Whereas the etiology of amyloidosis were Familial Mediterranean Fever (FMF) in 59 (% 52,7) patients and chronic disease like rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, bronchiectasis, laryngeal carcinoma, Crohn's disease, hodgkin lymphoma, psoriatic arthritis, tuberculosis 32 (% 28,6) in patients, no etiology could be determined in 21 (% 18,7) patients. In our study, 61 (% 54,5) patients were diagnosed by colon biopsy, 35 (% 31,3) by kidney biopsy and 16 (% 14,3) by the other biopsies, and no statistically significant difference was determined ($p>0,05$). We assessed the etiology groups in terms

of laboratory parameters. When the hemoglobin, serum albumin, CRP, ESR, GFR, 24-hour urinary protein and protein/creatinine ratio values were examined, whereas the Hb, CRP, GFR (Glomerular Filtration rate) and serum albumin values were found statistically significant higher in FMF group comparing to other two groups, the 24-hour proteinuria and ESR values were found statistically significant higher in the other two groups comparing to FMF group ($p < 0.05$). In our study, when the amyloidosis etiology was examined in terms of lipid profile; FMF, chronic diseases and idiopathic groups, HDL was found statistically significant high, LDL, total cholesterol and triglycerids were found statistically significant low in FMF group ($p < 0.05$). Our study is the first study that investigates the blood groups and body mass indexes of patients with amyloidosis and 0 Rh+ was found at 36 (% 32.1) patients, B Rh+ at 27 (% 24,1) patients and A Rh+ at 14 (%12,5) patients as differently from the normal frequency in the population. The mean body mass index of our patients was $30,1 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$ and they were assessed in obese class.

Keywords: Amyloid, amyloidosis, FMF

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Amiloidoz, fibriler yapıdaki bir protein olan amiloidin doku veya organlarda birikmesi sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu birikime bağılı olarak söz konusu doku veya organların normal yapısı ve fonksiyonları bozular.

Sekonder amiloidoz olarak da bilinen AA tipi amiloidoz romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, psöriazis, ailevi akdeniz ateşi, castleman hastalığı, renal hücreli karsinom, hodgkin lenfoma, osteomyelit, tüberküloz ve kronik bronşektazi, Behçet hastalığı gibi kronik inflamasyon, lokal veya sistemik enfeksiyonlar ve malignensilere ikincil olarak gelişir.

Amiloid fibrillerinin % 90 kadarını, ince ve dallara ayrılmayan protein lifleri oluşturur. Fibriller yanlara ayrılarak lifleri oluşturur. Fibril proteinin yapısından bağımsız olarak, fibril dışı amiloid P komponenti bütün amiloidozlarda mutlaka vardır. Buna ek olarak amiloid oluşumunda muhtemel önemi olan histonlar, hücre dışı matriks proteinleri, polisakkaritler, kalsiyum ve fosfat iyonları da bu birikimde mutlaka yer alır. Amiloidozlu dokular sıklıkla immunolojik reaksiyonlardan yoksundur. Bu durum fibril proteinlerinin otolog doğası veya bunun fibril dışı protein ve karbonhidratlar tarafından korunması ile açıklanabilir.

Bu çalışmanın amacı; Kasım 2006 ve Eylül 2009 tarihleri arasında proteinüri nedeniyle doku biyopsisi istenen ve doku biyopsisi sonucu amiloidoz tanısı alan 112 hastanın etiyolojilerini yaş, cinsiyet, lipid profili, hemoglobin, albümin, ESR, CRP, proteinüri gibi parametrelerdeki farklılıklarını ortaya koymak, doku biyopsisi sıklıklarını incelemektir. Aynı zamanda amiloidoza eğilim oluşturabilecek kan grubu ve obezite gibi faktörler ile olabilecek ilişkisini araştırmaktır. Amiloidoz etiyolojilerinde, CRP'nin ve ESR'nin tanıda etiyolojik nedenlere göre hangisinin daha yararlı bir inflamatuvar belirteç olduğunu göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

Amiloidoz, fibriler yapıdaki bir protein olan amiloidin doku veya organlarda birikmesi sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu birikime bağlı olarak söz konusu doku veya organların normal yapısı ve fonksiyonları bozulur (1-2).

2.1 Tarihçesi

Amiloidoza benzer otopsi bulguları 17. Yüzyılın ortasında tanımlanmıştır. 1842'de Rokitansky tüberküloz, sfilis ve kaşeksi yapan hastalıklarda karaciğer ve dalakta yağlı dejenerasyondakine benzer, fakat ondan farklı özellikleri olan balmumu dejenerasyonundan bahsetmiştir (3).

Virchow 1854 yılında oturan maddeye, nişasta gibi iyodla boyandığı için amiloid ismini vermiştir. 1859'da amiloidin albüminoid karakterde olduğu anlaşılmıştır. 1875'de anilin boyaları ile metakromazi gösterdiği ortaya konmuştur. Bennhold 1922'de amiloidin Kongo kırmızısı ile boyandığını göstermiş, 1931'de Magnus-Levy amiloidozun Bence Jones proteini ile ilgili olduğunu öne sürmüştü ve Apitz 1940'da amiloidozlu vakaların bazılarında kemik iliğinde atipik plasmositoz saptamıştır. 1959'da Cohen ve Calkins elektron mikroskopisinde amiloid fibrillerini, 1968'de Pras ve arkadaşları, o güne kadar erimeyen bir madde olarak bilinen amiloid fibrillerinin distile suda eridiğini göstermiştir. 1971'de Glenner ve arkadaşları, primer amiloidozdaki amiloid fibrillerinin monoklonal immüoglobulin hafif zinciri ile aynı yapıda olduğunu hücre dışı ortamda göstermiştir. 1971 yılında Benditt ve arkadaşları, sekonder amiloidozdaki proteine amiloid A proteini ismini vermişlerdir (3).

1923 yılından itibaren çeşitli deney hayvanlarında oluşturulan amiloidozda da AA proteini saptanmıştır. Wright ve arkadaşları 1977'de AA tipi amiloidozu AL tipi amiloidozdan ayırt etmede potasyum permanganat reaksiyonunun büyük önemi olduğunu göstermişlerdir. Daha sonraki yıllarda diğer tiplerdeki amiloidozlarda farklı fibril ve proteinler saptanmıştır (3).

2.2 Epidemiyoloji

Amiloidoz epidemiyolojisi hakkında, yanlış tanı veya tanı konulmasındaki güçlükler nedeni ile literatürde kesin belirtilen çalışmalar mevcut değildir. Ana başlıklar altında amiloidoz primer ve sekonder amiloidoz olarak değerlendirilecek olursa primer amiloidoz için Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nden bildirilen verilere göre primer için her yıl milyonda 5,1 yeni vaka, sekonder amiloidoz için ise 12,8 gibi rakamlar sunulmaktadır. Bu da yaklaşık olarak primer amiloidoz için yılda 1275 yeni vaka, sekonder amiloidoz için ise 3200 yeni vaka anlamına gelmektedir (4).

2.3 Patogenez

Amiloid fibrilleri, kendine has ultrastrüktürel yapıları olan ve nonfibriler glukoprotein yapıdaki amiloid P proteini ihtiva eden depozitlerdir. Serum Amiloid P proteini (SAP) 25462 dalton ağırlığında CRP (C reaktif protein) içeren pentraxin protein ailesinden bir proteindir. Amiloid fibrillerine bağlanarak, bu fibrillerin parçalanmasını engellemektedir (5).

Amiloidoz depozitleri sınıflandırılırken büyük A harfi ve takiben de protein yapısının ilk harfi ile gösterilirler. Fakat bu durum yalnızca biriken fibriller ile ilişkili olup, klinik fenotip ile ilgisi yoktur (6).

AA (Sekonder amiloidoz), AL (Primer amiloidoz), ATTR (Transtretin amiloidozu) amiloidozlarında mast hücrelerinin allerjen bir duruma cevap olarak serum amiloid A (SAA) proteini üretip oldukça amiloidojenik N-terminal fragmanları saldıkları gösterilmiştir (7).

Amiloidozlarda biriken fibriler proteinler ve ilişkili oldukları klinik durumlar tablo I-II-III' de gösterilmiştir (6).

Tablo I : Sistemik Amiloidozlarda Fibriler Proteinler ve Klinik Durumlar

	Fibriler Protein	İlişkili Klinik Durumlar
SİSTEMİK AMİLOİDOZLAR	İmmüoglobulin hafif zincir	Plazma hücre hastalıkları
	Transtretin	Familyal amiloidoz, senil kardiyak amiloidoz
	Amiloid A	Ailevi Akdeniz Ateşi
	Beta 2 mikroglobulin	Diyalize bağı amiloidoz
	İmmüoglobulin ağır zincir	Sistemik amiloidoz

Tablo II:Herediter ve SSS Amiloidozlarındaki Fibriler Proteinler ve Klinik Durumlar

	Fibriler Protein	İlişkili Klinik Durumlar
HEREDİTER AMİLOİDOZLAR	Fibrinojen alfa zincir	Familyal Sistemik Amiloidoz
	Apolipoprotein AI	Familyal Sistemik Amiloidoz
	Apolipoprotein AII	Familyal Sistemik Amiloidoz
	Lizozim	Familyal Sistemik Amiloidoz
	Prion protein	Creutzfeldt-jakob, Gerstmann- Straussler-Scheinker, Fatal familyal insomni, Kuru
SSS AMİLOİDOZLAR	Beta protein prekürsör	Alzheimer, Down, Herediter serebral hemorajiye bağlı amiloidoz
	Cystatin C	Herediter serebral hemorajiye bağlı amiloidoz
	ABri prekürsör protein	Familyal demans(British)
	ADan prekürsör protein	Familyal demans(Danish)

Bri: British, Dan: Danish, Cystatin C: Sistatin C

Tablo III : Oküler ve Lokalize Amiloidozlarda Fibriler Proteinler ve Klinik Durumlar

	Fibriler Protein	İlişkili Klinik Durumlar
OKÜLER AMİLOİDOZLAR	Gelsolin	Familyal korneal distrofiler
	Laktoferrin	Familyal korneal amiloidozlar
	Keratoepitelin	Familyal amiloidozlar(Finnish)
LOKALİZE AMİLOİDOZLAR	Kalsitonin	Meduller tiroid kanseri
	*Amylin	İnsulinoma, Tip 2 Diabetes Mellitus
	Atrial natriüretik amiloidoz	İzole atrial amiloidoz
	Prolaktin	Pituiter amiloidoz
	Keratin	Kutanöz amiloidoz
	Medin	Yaşlılarda aortik amiloidoz

*Amylin: Adacık amyloid polipeptid

Amiloid fibrilleri tüm tiplerde rijit, lineer, sıralanmamış, keçe gibi dallanmış görülür (8-9). Sistemik amiloidozlarda bu fibrillerin öncüsü serum proteinleridir (Tablo I-II-III). Sekonder amiloidozda bu bir akut faz apolipoproteini olan SAA proteinidir (10).

Amiloid fibrillerinin % 90 kadarını, ince ve dallara ayrılmayan protein lifleri oluşturur. Fibriller yanlara ayrılarak lifleri oluşturur. Fibril proteinin yapısından bağımsız olarak, fibril dışı amiloid P komponenti bütün amiloidozlarda mutlaka vardır. Buna ek olarak amiloid oluşumunda muhtemel önemi olan histonlar, hücre dışı matris proteinleri,

polisakkaritler, kalsiyum ve fosfat iyonları da bu birikimde mutlaka yer alır. Amiloidozlu dokular sıklıkla immunolojik reaksiyonlardan yoksundur. Bu durum fibril proteinlerinin otolog doğası veya bunun fibril dışı protein ve karbonhidratlar tarafından korunması ile açıklanabilir (11).

Amiloid P (AP) komponenti, amiloidin kesin bir bileşeni olmasının yanında fibriler glomerülopati ve normal glomerüllerin bazal membran fibrilleri gibi amiloid olmayan fibriller ile birlikte bulunabilir. AA amiloidozu başlamadan önce glukozaminoglikanların (GAG) ortamda mutlak varlığı mevcuttur. GAG ve proteoglikanlar, öncül fibril proteinlerinin ve AP'nin dolaşımından toplandığı ve amiloid fibrillerinin oluşmaya ve çoğalmaya başladıkları bir yapı oluşturabilirler. Bu proteinlerin hücre içi davranışları incelendiğinde fibril proteini ile AP arasındaki ilişkide GAG'ların aracı olduğu görülmektedir (11).

2.4 Amiloidoz Klinik Tipleri

2.4.1 AA Amiloidoz:

Sekonder amiloidoz olarak da bilinen AA tipi amiloidoz; romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, psöriazis, ailevi akdeniz ateşi, castleman hastalığı, renal hücreli karsinom, hodgkin lenfoma, osteomyelit, tüberküloz ve kronik bronşektazi, Behçet hastalığı gibi kronik inflamasyon, lokal veya sistemik enfeksiyonlar ve malignensilere ikincil olarak gelişir (6). Amiloidojenik öncü protein, karaciğerde sentezlenen serum amiloid A proteinidir (10). SAA moleküler ağırlığı 11685 dalton olan glikozillenmemiş tek bir polipeptid zincirinden ibarettir. SAA'nın hepatosit sentezi, apolipoprotein (Apo) A-I' den bağımsız olarak düzenlenir (12-13-14).

SAA dolaşımında HDL3 ile kompleks oluşturur. SAA monomerinin sekresyonu, onun HDL partikülünde yoğunlaşmasından önce olur (12-13-14). SAA geni 11p15.1 üzerinde lokalize olup, SAA1 ve SAA2 karaciğerde sentezlenirler. Akut faz cevabına yanıt olarak SAA2'nin serum konsantrasyonu 1-2 mg/ml'ye kadar yükselmektedir. %80'i lipoproteinler tarafından taşınmakla beraber, bunların da % 90 kadarı düşük dansiteli lipoprotein (HDL) tarafından gerçekleştirilmektedir (13-15). İkinci grup SAA proteinleri ise insanlarda SAA3

ve farelerdeki SAA4'tür. SAA4 bir akut faz reaktantı olmamakla birlikte çeşitli organlardan sentezlenebilmektedir (12). Sentez ve sekresyonu interlökin (IL)-1, TNF- α , ve IL-6'ya bağlıdır (13-15-16).

Lipoprotein partiküllerinin lipid kompozisyonundaki değişiklikler, onun protein yapısını değiştirebilmektedir. Örnek olarak, Apo-I ve II'deki değişiklikler, SAA'yı HDL'den ayırır (17). HDL, SAA'yı makrofajlara taşımaktadır (18-19). Makrofajlar, hücre dışı ortamlarda dahi SAA'dan amiloid fibrilleri oluşturabilmektedir (20).

SAA'nın strüktürel yapısı fibril oluşturma potansiyeli açısından önem arz etmektedir. SAA1.1 ve SAA2.1 arasında 9 aminoasitlik fark vardır. SAA 1.1 ve SAA2.1 karışımından oluşan SAACE/J (SAA2.2), SAA1.1'den 5 aminoasit, SAA2.1'den ise 6 aminoasit farklıdır. SAA2.2 ise amiloidoz oluşumuna dirençlidir(21). SAA1.3 genotipi özellikle romatoid artrite sekonder amiloidozda görülmektedir (22-23-24).

Hastalığın böbrek tutulumunun en önemli bulgusu proteinürüdür. Proteinüri günlük 20-30 gr olabileceği gibi subnefrotik düzeyde de olabilir. Kaybedilen proteinin büyük kısmı albümin olduğu için, diüretiklere refrakter ödem görülebilir. Böbrek tutulumu, tubulointerstisyel alanda fazla ise proteinüri ılımlı olmakla birlikte, glomerüler filtrasyon hızı(GFR) ileri derecede azalmıştır. Amiloid fibrillerinin toplayıcı sistem etrafı dokuda birikmiş olması nefrojenik tipte diabetes insipidusa yol açmaktadır (25-26).

Organ dağılımı her nedense AL amiloidozdan daha sınırlıdır. Böbrek dışında karaciğer, dalak, sinir sistemi ve tiroid de etkilenen organlar arasındadır. AA amiloidozun klinik seyri değişikendir ve AL amiloidoza nazaran daha yavaş ilerler. AA amiloidozda kalp tutulumu AL amiloidoza nazaran daha nadirdir (27).

Ülkemizde en sık karşılaşılan amiloid tipi AA tipi amiloidozdur. 2002 yılında yayınlanmış olan çok merkezli çalışmada ülkemizde AA tipi amiloidoza en sık neden olan hastalıklar tablo IV'de gösterilmiştir (28).

Tablo IV: Ülkemizde AA Amiloidoz (n=287) Nedenleri

Hastalık	Sıklık %
* Ailevi akdeniz ateşi	%64
* Tüberküloz	%10
*Bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı	%6
*Romatoid artrit	%4
*Ankilozan spondilit	%3
*Kronik osteomyelit	%2
*Castleman	%1
*Behçet	%1
*Diğer	%2
*İdiopatik	%7

2.4.2 AL Amiloidoz:

İmmünoglobülinlerin(Ig) hafif zincirinden modifiye olan AL ilk tanımlanan amiloid fibrildir (29). AL amiloidozda amiloidojenik protein Ig hafif zincir veya kemik iliğindeki plazma hücre klonu tarafından üretilen hafif zincir fragmanlarıdır (30). Herhangi bir proteinin anormal katlantı yapması tüm amiloidozlarda fibril depolanmasının temelini oluşturmaktadır (31). AL amiloidozda bu durum proteolitik bir olaya bağlı olabileceği gibi aminoasit diziliminde bir değişiklik hafif zinciri termodinamik olarak stabil olmayan bir hale de getirebilir. Kendiliğinden agrege olan hafif zincir, protofilamentleri ve daha sonra da amiloid fibrillerini oluşturmaktadır (32). Fibriller, Ig hafif zincirin N- terminalinden veya değişken bölgesi olarak adlandırılan kapa, lambda hafif zincirlerinden oluşmaktadır (33). Normal bir kemik iliğinde kapa/lambda hafif zincir oranı daha fazla iken AL amiloidozda kapa/lambda oranı 1/3 şeklindedir (34).

AL amiloidozda monoklonal hafif zincirin değişken bölgesindeki ayrılıklar doku depolanma bölgesinde görülebilir. Hastalarda VIVGLS1 klonu dominant ise renal tutulum, diğer V-lambda donörler dominant ise kardiyak ve diğer organ tutulumları daha barizdir(35).

AL amiloidozda, en sık etkilenen organlar böbrek ve kalptir (34). Böbrek tutulumu, progresif renal fonksiyon kaybı ile giden nefrotik sendromla kendini gösterir. %10 kadar vakada proteinüri olmadan da renal fonksiyon bozuklukları görülebilir (36). Kalp tutulumu, restriktif kardiyomyopati, ventrikül duvarının konsantrik kalınlaşması, ventriküler kavitenin daralması sonucu kalp yetmezliği şeklinde görülebilir. Ejeksiyon fraksiyonu azalabileceği gibi normal de olabilir, fakat kardiyak output azalmaktadır. Elektrokardiografide düşük voltaj ve psödoinfarkt paternleri mevcut olabilir (37). Yeni yapılan çalışmalar sonucu ventriküler amiloid fibrillerinin erken dönemde tanınması ve ventriküler hipertrofidan ayrılması için kardiyak magnetik rezonans görüntülemenin daha önemli olduğu belirtilmektedir (38).

Hepatomegali, amiloid fibrillerinin karaciğerde birikmesi veya kalp yetmezliği nedeni ile görülebilir. Fizik muayenede karaciğer oldukça serttir, masif boyutta olabilir. Fibrillerin karaciğer sinüzoidlerinde birikmesinden dolayı, orta derecede transaminaz yüksekliğine ileri derecede alkalin fosfataz yüksekliği eşlik edebilir (39).

Otonom sinir sistemi tutulumu sonucu, ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon, erken gastrik boşalma, intestinal motilite bozuklukları görülebilir.

Periferik sinir sistemi tutulumu sonucu; ağrılı bilateral simetrik distal duyuşal polinöropati ve motor nöropati görülebilir. Yumuşak doku tutulumu sonucu makroglossi, karpal tünel sendromu, ciltte nodüller, artropati, tırnak distrofileri, submandibuler bez büyümesi, periorbital purpura, ses kalınlaşması görülebilir. Hastaların küçük bir kısmı sadece makroglossi ile presente olabilir. Endokrin bezlerin infiltrasyonu sonucu, hipotiroidi, hipoadrenalizm de nadir olarak bildirilmiştir (40).

2.4.3 Diyalize Bağlı Amiloidoz:

β 2 mikroglobuline bağlı ortaya çıkan diyaliz ilişkili amiloidoz, uzun dönem diyaliz hastalarında sık görülen komplikasyonlardan biridir. β 2 mikroglobulin, MHC(Major histocompatibility complex) Class I ailesinden bir antijen olmakla birlikte diyaliz membranını geçememesi sonucu amiloid fibrillerinin oluşumuna yol açmaktadır.

Bu fibrillerin periartiküler dokularda birikmesi sonucu karpal tünel sendromu ve kemiklerde birikmesi sonucu kemik kırıkları ve kistleri oluşmaktadır (41).

Prevalansı, 5 yıldan az hemodiyaliz tedavisi alanlarda %0 olup, 20 yıldan fazla hemodiyaliz programında olan hastalarda %100'e kadar yükselmektedir (42).

β 2 mikroglobulin amiloidozu araştırılmasında en duyarlı eklem bölgesi % 97 sensitivite ile sternoklaviküler eklemdir (43). Vertebral kolon tutulumu da periferik eklem tutulumuna benzer şekilde; 1 yıldan az hemodiyaliz programında olanlarda %0, 1-3 yıl arasında hemodiyaliz yapılan hastalarda %33, 3-5 yıldır hemodiyaliz yapılan hastalarda %80 olup, 5 yıldan uzun süredir hemodiyaliz programında olan hastalarda ise %91'e ulaşmaktadır (44).

2.4.4 Herediter Amiloidoz:

Herediter amiloidozlar, spesifik bir proteindeki mutasyonlar sonucu oluşan bir grup hastalıktır (45). En sık rastlanan herediter form yaklaşık 50 yıl önce bulunan transtretin mutasyonu sonucu oluşan transtretin amiloidozudur (46). Klinikte periferik nöropati(familiyal amiloid nöropati) ile birlikte; kardiyomyopati, gastrointestinal disfonksiyon, nefropati ve vitreus hemorajileri şeklinde bulgu vermektedir. Leptomeningeal amiloid depozitleri nedeni ile serebral hemorajilere de yol açabilmektedir (47).

2.4.4.1 Transtretin Amiloidozu(ATTR):

Transtretin proteinindeki mutasyon sonucu oluşur. Otozomal dominant geçişlidir. Transtretinin görevi; tiroksin hormonunun transportu ve retinol bağlayıcı kompleks ile birlikte vitamin A'nın taşınmasıdır (48). Transtretinin en sık rastlanan mutasyonu 30. pozisyonundaki valinin yerine metioninin geçmesidir (49).

Familiyal nöropati özellikle alt ekstremelerde parestezi ile başlar, zamanla yukarı doğru yayılır. Duyusal nöropatiye motor disfonksiyon da eklenir. Otonom disfonksiyon nedeni ile

özellikle genç erkeklerde impotans görülmektedir. Diyare ve konstipasyon şeklinde gastrointestinal şikayetler ile birlikte idrar retansiyonu diğer klinik bulgular arasında yer alır (50). Başarılı antibiyoterapi dönemleri öncesinde ölümler en sık enfekte bacak ülserleri, osteomyelit ve gastrointestinal nedenlerden dolayı olmaktadır. Nöropatik eklem bozukluğu sonucu Charcot eklemi denen ve tedavisi zor bir kontraksiyon deformitesi oluşmaktadır (51).

Günümüzde kliniğe hakim durum restriktif kardiyomyopatidir. Atrial ve ventriküler aritmiler görülebilir. Kardiyomyopatinin ileri dönemlerinde atrial fibrilasyon görülebilir. Ekokardiografide; sol atrium duvar kalınlığının 4cm'den fazla olması restriktif kardiyomyopatiyi düşündürmelidir. Vitreus opasiteleri hastaların %25'inde görülebilmekle birlikte hastalık için tanı koydurucudur (51).

ATTR' de spesifik tedavi karaciğer transplantasyonudur. Çünkü transtretin karaciğerde yapılır. Fakat transplantasyondan sonrada hastalığın nüksettiği bildirilmiştir. Bu durum amiloid fibrillerinin bir organda birikimi olduktan sonra vücutta normal transtretin olsa dahi fibril oluşumunun devam edebileceği şeklinde açıklanmaktadır (52).

2.4.4.2 Apolipoprotein AI Amiloidozu(AApoAI):

ApoAI'in tekli nükleotid değişiklikleri veya delesyonlar sonucu oluşan varyant ApoAI'in (243 aminoasitlik tekli polipeptid zincir) amino terminal ucundaki 83-93. rezidüleri amiloid fibril oluşumuna yol açmaktadır (53). Periferal nöropati ve renal yetmezlikle karakterizedir (54). Karboksil terminal ucundaki mutasyonlar ise kardiyomyopati ile karakterizedir (55).

2.4.4.3 Gelsolin Amiloidozu(A Gel):

Korneal distrofi, kranial nöropati, yüz derisinde cutis laxa ile karakterizedir (56).

2.4.4.4 Lizozim Amiloidozu(ALys):

Bakteriolitik bir enzim olan lizozimdeki mutasyonlar sonucu glomerüler amiloid birikimi ve genç erişkinde renal yetmezlikle karakterizedir (57).

2.4.4.5 Sistatin C Amiloidozu:

Serin proteaz inhibitörü olan serindeki mutasyonlar sonucu; leptomeningeal amiloid fibrilleri ile karakterizedir. İlk olarak İzlanda'daki ailelerde rekürren intrakranial hemorajilerle seyrettiği için herediter serebral hemoraji adı da verilmektedir (58).

2.4.4.6 Fibrinojen Hafif Zincir Amiloidozu:

Hipertansiyon, azotemi, proteinüri ile karakterize; özellikle hayatın 4.ve 5. dekatında görülmekle birlikte, 2. dekatta da görüldüğü bildirilmiştir. Renal transplantasyondan yaklaşık 1-10 yıl sonra amiloid fibrillerinin tekrar depolandığı görülmüştür. Modern tedavisi karaciğer transplantasyonudur (59).

2.4.4.7 Apolipoprotein AII Amiloidozu:

Sistemik herediter amiloidoz olarak da bilinen formun en önemli özelliği progresif renal yetmezliktir. Proteinüri, klinikteki ilk bulgu olmamakla birlikte nöropatiye rastlanmaz (60).

2.4.5 Serebral Amiloidoz:

Alzheimer hastalığı, Down sendromu, Dutch tipi herediter amiloid angiopatide prekürsör amiloidojenik protein β amiloid proteindir. β prekürsör amiloid proteinleri veya amiloid fibrilleri, nöronal disfonksiyona yol açmaktadır (61).

Beyin amiloid depolanmasının çok sık olduğu önemli bir yerdir. Kan beyin bariyerinin olması nedeni ile kazanılmış sistemik amiloidozisin hiçbir formundan etkilenmez. Transtretin metionin 30 varyantına bağlı ailesel amiloid polinöropati de serebrovasküler amiloid bildirilmiştir. Beyin amiloidinin bütün formlarında tutulum serebral kan damarlarıyla sınırlıdır. Bu tutulumu uymayan tek durum herediter sistatin C amiloidozu (İzlanda tipi) vakalarında klinik olarak sessiz sistemik depolanma görülür (62).

2.4.6 Senil Amiloidoz:

Senil amiloidozda, amiloid fibrilleri transtretinden oluşur. Yaşlılarda kalpte birikme eğilimindedir (63). Transtretin depozitlerinin ventriküllerde ve atriumda atrial natriüretik ve beyin natriüretik peptitten derive olduğu düşünülmektedir (64). Bu depolanma kalp yetmezliği nedeni olmaktadır (65).

2.4.7 Kutanöz Amiloidoz:

Kutanöz amiloidozlar, primer ve sekonder olmak üzere iki tiptir (66-67).

2.4.7.1 Primer Lokalize Kutanöz Amiloidoz(PLKA):

PLKA'da önceden normal görünümde olan deride amiloid birikimi olur ve iç organlarda da amiloid birikimine ait bir bulguya rastlanmaz (66). PLKA'nın maküler, papüler nadiren de tümöral formları vardır. Maküler ve papüler lezyonlar aynı hastada oluşabilir. Kutanöz amiloidozun çok nadir formu da poikiloderma benzeri kutanöz amiloidozdur ve izole likenoid papüller, bül oluşumu, fotosensitivite, palmoplantar hiperkeratoz ve dvarfizm gibi bulgular da buna eşlik edebilir (66-68).

PLKA'nın etiyojisi bilinmemektedir. Belirli etnik grupların predispozisyon göstermesi özellikle genetik faktörlerin rolü olabileceğini göstermektedir (69-70). Orta Doğu, Asya, Çin, Orta ve Güney Amerika'da yaşayan populyasyonda sık görülmektedir (66).

Primer ve myelomdaki amiloidozlarda, amiloid proteini kısmen monoklonal immünoglobulinlerin hafif zincirlerinden köken almaktadır (71). Gamaglobulinler liken amiloidozda artmıştır. PLKA'ı olan hastalarda multiple myeloma tespit edilmektedir (72-73).

Apolipoprotein E(Apo E), Alzheimer hastalığı ve sistemik amiloidozdaki amiloid plaklarında bulunan amiloidle birlikteki proteinlerden biridir. Apo E amiloid filamentlerinin oluşumunu destekleyen bir patolojik şaperon olarak fonksiyon görmek yoluyla Alzheimer hastalığının etiyojisinde önemli bir rol oynamaktadır. PLKA'da da immunohistokimyasal olarak amiloid depozitleri gösterilmiştir. Bu Apo E'nin, PLKA'da önemli bir rolü olabileceği fikrini vermektedir (74).

2.4.7.2 Sekonder Lokalize Kutanöz Amiloidoz:

Maküler, likenoid, poikilodermatoz amiloidozlar kronik dermatitlere sekonder olarak gelişebilir. Bowen hastalığı, bazal hücreli epiteloma, seboreik keratoz, aktinik keratoz ve pilomatriksoma gibi epidermis ve epidermal tümörler ya da radyodermatit ve mikozis fungoides gibi hastalıklara eşlik eden ve klinik olarak önemi olmayan amiloid birikimleri oluşabilir (66-70).

2.5 LABORATUVAR

TabloV: Laboratuvar Testleri ve Bulgular (75)

Tetkikler	Bulgular
İdrar Tetkiki	Proteinüri İmmunfiksasyon elektroforezde lambda hafif zincir artışı(lambda/kappa oranında artış, AL amiloidoz için)*
Tam Kan Sayımı	Anemi (orta derecede, derin anemi myelomayı işaret eder) Trombositopeni(splenik disfonksiyona sekonder)
Periferik Yayma	Howell-Jolly cisimcikleri
Böbrek fonksiyonları	Artmış kreatinin
Karaciğer fonksiyon testleri	Alkalen fosfataz enzim artışı, INR artışı, Faktör X eksikliği
İnflamatuvar markerlar	Sedimentasyon(ESR) artışı, normal CRP
Serum Proteinleri	Protein elektroforezinde hafif zincir artışı (AL amiloidoz için)*
Kemik iliği	Plazma hücreleri (AL amiloidoz için)*

2.6 TANI

Klinik şüphenin ardından histolojik olarak doğrulamaya dayanmaktadır. Bu nedenle böbrek biyopsisi ve daha az riskli işlemler olarak bilinen subkutan abdominal yağlı dokunun bir iğne yardımı ile aspirasyonu ve yine sık olarak kullanılan rektal biyopsi işlemlerinden faydalanılmaktadır (76-77).

Biyopsi materyali Kongo kırmızısı ile boyandıktan sonra polarize mikroskopta karakteristik elma yeşili görülmesi ile tanı konulur. Fakat amiloid tipini belirlemek için

yeterli değildir. AL amiloidozu için, serum ve idrar protein elektroforezi yapılmalıdır (78). Kemik iliği spesmeninin hafif zincirler açısından immunohistokimyasal boyaması gerekmektedir. Spesifik amiloid fibrilini, ışık ve elektron mikroskopu altında işaretlenmiş antikolar kullanarak tanımak mümkün olmakla birlikte mikst tipler de saptanabilir (78).

Kemik iliği biyopsisinin AL amiloidozda tanısal değeri % 55'tir. Amiloidoz geliştiğinden şüphe edilen ve pıhtılaşma bozukluğu bulunan olgularda ince iğne ile karın cilt altı yağ dokusu aspirasyonunun tarama testi olarak kullanılabilceği belirtilmiştir. Bir çalışmada subkutan abdominal yağlı doku biyopsisinin sensitivitesi AL amiloidoz için %80-90, AA amiloidoz için ise %65-75 olduğu bildirilmiştir (77).

Hereditör formlarda öyküde aile hikayesini almak çok önemlidir. Hastalığın değışken bir penetransı olmasından dolayı her zaman aile öyküsü alınamamaktadır. TTR için serum izoelektrik fokuslama yöntemi kullanılmaktadır. Fakat TTR'nin vahşî ve varyant tipleri olduğu için DNA sekanslama ve kütle spektrometrisi de diğör seçenekler arasında yer almaktadır (79).

Amiloidoz, böbrekte hemen her yeri tutabilmekle beraber özellikle glomerüller depolanma dominanttır. Glomerüller amiloid materyalleri, mezangiumda ve kapiller kıvrımlarda ışık mikroskop altında amorf materyaller şeklinde gözükmektedirler. Mezangial depolanma nodüller bir görünümde dir. Bu durum özellikle diabetik nefropati ve hafif zincir hastalığında görülmektedir. Fakat amiloid materyalleri ekstraselüller matriksten fakir olduğu için Periodic asid-Schiff(PAS) zayıf boyanmaktadır (79).

Tanıda AL amiloidozlar için kullanılabilecek bir diğör yöntem serum serbest hafif zincir immunoassay (FLC) yöntemidir. İmmunoelektroforeze göre 10 kat daha hassas bir yöntem olduğu bilinmektedir. Kantitatif bir tetkik olup, hastalığın progresyonunu göstermede de başarılıdır (80-81).

2.7 PROGNOZ

Amiloidin böbreklerde sürekli olarak birikmesi böbrek işlevlerinin ilerleyici bir şekilde kaybedilmesine neden olmaktadır. 1980' li yıllarda yapılan bir klinik çalışmada, AL tipi renal amiloidoz tanısı konulduktan sonra, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme açısından ortalama süre sadece 14 ay olarak belirlenmiştir (82).

Başka bir çalışmada AA amiloidozun prognozunu renal tutulumun derecesinin belirlediği söylenmektedir. Hastaların %50'si teşhisten sonraki 5 yıl içerisinde ölümler. 15 yıl içerisinde %25 daha eklenmektedir. AL amiloidozda kalp tutulumu varsa en sık ölüm nedeni kalp yetmezliğidir. Böbrekler esas tutulum organı olursa ortalama yaşam 21 aydır(82).

2.8 TEDAVİ

AA, AL, ATTR amiloidozda tedavinin ilk basamağı, prekürsör amiloidojenik protein tipini belirleyip hastalığın seyrini yavaşlatmak veya geriletmek esasına dayanmaktadır. Örnek olarak AA ve AL amiloidoz için altta yatan kronik inflamatuvar hastalığı, plazma hücre diskrazisini tedavi etmek gerekmektedir. ATTR amiloidozda transtretinin büyük bir kısmı karaciğerde yapıldığı için karaciğer naklinin tedavide önemli bir yeri bulunmaktadır(83).

2.8.1 Destek Tedavisi:

Hastaların hayat kalitesini iyileştirmeye ve semptomlara yönelik olmalıdır. Kalp yetmezliği gelişmişse, hastanın rezidüel renal fonksiyonları göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde diüretik tedavisi verilmelidir. Beta blokerler negatif inotropik nedeni ile tercih edilmelidir (84). Digoksin, amiloid fibrilleri bağlayıp toksisiteye yol açabileceği için kontrendikedir . Semptomatik bradikardide pacemaker gerekebilir (85).

Renal tutulumda, transplantasyona kadar hemodiyalizin yaşam süresini uzattığı söylenebilir (86). Postüral hipotansiyonda bir α agonist olan midodrine kullanılabilir (87). Orta derecede anemi, kırmızı küre sayısı azalmış ise eritropoetin kullanılabilir (88).

Gastrointestinal motilite bozuklukları ve psödoobstrüksiyon mevcutsa; metklopramid, eritromisin bazen de somatostatin analogu olan octreotid verilebilir. Psödoobstrüksiyonda intestinal bakteri aşırı gelişimini önlemek amacı ile 1-2 haftalık periyodlarla siprofloksasin ve metranidazol kullanılabilir (75).

Amiloid depozisyonu karaciğerde dominant ise Faktör I ve X eksikliği gelişebilir. Eğer faktör eksikliği tespit edilmişse ve hayatı tehdit eden internal, interartiküler kanama durumlarında taze donmuş plazma ve protrombin kompleks konsantreleri verilir (89). Finnish AGel amiloidozda trombosit fonksiyonları bozuktur (90). Trombosit ihtiyacı

halinde transfüzyon çok dikkatli yapılmalıdır. Çünkü amiloidozlarda genel olarak aktive trombositler mevcut olduğu için tromboza dikkat edilmelidir (91).

3.MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D Nefroloji ve İç Hastalıkları Klinikleri'nde Kasım 2006 ve Eylül 2009 tarihleri arasında doku biyopsisi sonucu amiloid pozitif olarak değerlendirilen 112 hasta alındı.

3.1. Çalışmaya Alınan Hastalar

Çalışmada amiloidoz tanısı alan 47 kadın, 65 erkek hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar, klinik ve laboratuvar değerleri açısından değerlendirildiğinde; proteinürisi, hipoalbünemisi ve fizik muayenelerinde ödemi olan hastalardı. Hastalarda tanı amiloid materyalle infiltre olduğu düşünülen dokulardan (böbrek, kolon, cilt ve diğerleri) alınan biyopsi materyali % 1'lik metil violet ile boyanarak, bazılarında Kongo kırmızısı ile boyandıktan sonra polarize ışık mikroskopunda yeşil refle vermesiyle kondu. Fakat Patoloji Bölümü'nce AA, AL, ATTR gibi spesifik tiplendirme yapılmamıştır.

Hastalarda etiyojiye ve takip sırasında amiloidoza sekonder komplikasyonlara yönelik incelemeler yapıldı. Bunlar, amiloidoza neden olabilecek hastalıkların hikaye ve bulgularını içermekteydi. Hastaların dosyalarından serum kreatinin, albümin, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, hemoglobin, 24 saatlik idrar proteini ve spot idrarda protein/kreatinin oranı değerleri incelenip dosyada yer alan iki değer aritmetik ortalamaları hesaplanarak kaydedildi. Etiyojileri tespit edilemeyen grupta; hikaye, fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinin yanında primer etiyojiye yönelik periferik yayma, protein elektroforezi, serum ve idrar immunfiksasyon testi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Herediter etiyojiye yönelik genetik mutasyon testleri yapıldı. Sekonder etiyojiye yönelik akciğer grafisi, telekardiyografi, ekokardiografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme, gastrointestinal ve solunum sistemi endoskopileri gibi tetkikler yapılmıştı. Multidisipliner yaklaşımla ilgili kliniklerle gerekli konsültasyonlar yapıldı. Bütün değerlendirmeler sonucu patoloji saptanmayan hastalar idiopatik etiyoji grubu olarak değerlendirildi.

Hastaların etiyojilerinin dışındaki ek hastalıkları gruplara ayrıldığında istatistiki olarak çoklu değişkenler mevcut olduğundan çalışma dışı tutulmuştur. Hastalardaki 24 saatlik idrar protein değeri kaydedildi ve spot idrarda protein/kreatinin oranı 3 gr üzerinde

olan hastalar nefrotik düzeyde proteinüri evresinde kabul edildi. Hastaların glomerüler filtrasyon değeri MDRD(Modification Diet In Renal Disease) formülüne göre belirlendi.

Hastaların boy(cm), vücut ağırlıkları(kg) ölçülüp; vücut ağırlığı(kg)/boy(m²) formülü kullanılarak beden kitle indeksleri hesaplandı. Majör kan grupları ve Rh grupları incelendi.

Hastaların komplikasyonlar açısından incelenmesi sırasında ekokardiografi, elektromyelografi, arteryel ve venöz sistem dopler gibi tetkiklerden yararlanılmıştı.

Heredofamilyal amiloidozis(Ailevi Akdeniz Ateşi) tanısı alan tüm hastaların Moleküler Genetik Bölümü'nde MEFV mutasyonları PCR yöntemiyle çalışılmıştı.

3.2 İstatistik:

Tüm bu faktörlerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS 15.0 for Windows paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenlerde ortanca (minimum-maksimum ve/veya aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak, kesikli değişkenler ise yüzde(%) olarak ifade edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler, normal dağılıma uygunluklar göstermediği için parametrik olmayan (Mann-Whitney U) testler ile karşılaştırılmıştır. Kesikli değişkenler için kıkare(Chi-square) testi veya çapraz tablolarda beklenen değerlerin beşten küçük olduğu durumlarda Fisher'in kesin kıkare testi (Fisher's Exact Test) uygulanmıştır. Tüm istatistiksel testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Çalışmaya Alınan Hastalar ve Özellikleri

Çalışmamıza Kasım 2006 ile Eylül 2009 arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları ve Nefroloji kliniklerinde renal amiloidoz ön tanısı ile doku biyopsileri istenen ve doku tanısı sonucu amiloid pozitif olarak değerlendirilen 112 hasta alınmıştır. Biyopsi istenme nedenleri bu hastaların tamamının tam idrar tahlillerinde proteinüri bulunmasıdır.

Tablo VI: Yıllara Göre Amiloidoz Tanısı Dağılımı

Biyopsi Yılı	Hasta Sayısı	Hasta %
2006	23	20.5
2007	42	37.5
2008	41	36.6
2009	6	5.4
Toplam	112	100

$X^2(\text{Chi-square})=31,2$ $p<0,05$

Tablo VI'de görüldüğü gibi tanı yılları arasında anlamlı farklılık mevcuttu($p<0,05$). Tanıların %74.1'i 2007-2008 yıllarında konulmuştur.

Tablo VII: Cinsiyet ile Tanı Arasındaki İlişki

Hasta cinsiyeti		Amiloidoz Tanılı Hastalar
Kadın	Hasta Sayısı	47
	% hasta cinsiyeti	42
Erkek	Hasta Sayısı	65
	% hasta cinsiyeti	58
Toplam	Hasta Sayısı	112
	% hasta cinsiyeti	100

Tablo VIII: Hasta Yaş Grupları ile Cinsiyet İlişkisi

Yaş aralıkları		Hasta Cinsiyeti		Toplam
		Kadın	Erkek	
20 yaş altı	Hasta sayısı	3	3	6
	% hasta cinsiyeti	6,4	4,6	5,4
21-30	Hasta sayısı	8	6	14
	% hasta cinsiyeti	9,2	17	12,5
31-40	Hasta sayısı	7	18	25
	% hasta cinsiyeti	14,9	27,7	22,3
41-50	Hasta sayısı	13	9	22
	% hasta cinsiyeti	27,7	13,8	19,6
51-60	Hasta sayısı	2	10	12
	% hasta cinsiyeti	4,3	15,4	10,7
61-70	Hasta sayısı	12	10	22
	% hasta cinsiyeti	25,5	12,3	17,9
71-80	Hasta sayısı	2	8	10
	% hasta cinsiyeti	4,3	12,3	8,9
81-90	Hasta sayısı	0	2	2
	% hasta cinsiyeti	0	3,1	1,8
90 üzeri	Hasta sayısı	0	1	1
	% hasta cinsiyeti	0	1,5	0,9
Toplam	Hasta sayısı	65	47	112
	% hasta sayısı	42	58	100

Tablo VII’de görüldüğü gibi hastalarımızın 65’i (%58) erkek, 47’si (%42) kadındı. Cinsiyet ile tanı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki yoktu ($X^2=2,8$ $p>0,05$).

TabloVIII’de görüldüğü gibi 20 yaş altında 6 hasta, 90 yaş üzerinde 1 hasta mevcuttu. Hastaların en küçüğü 19, en büyüğü 92 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması $47,9 \pm 17,9$ ’du. Kadın ve erkek cinsiyet, yaş açısından değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($X^2: 16,1$ $p>0,05$).

4.2 Etiyoloji Grupları

Çalışmaya alınan hastalar amiloidoz etiyojilerine göre 3 ana gruba ayrıldı.

1.Grup: Ailevi Akdeniz Ateşi(FMF) tanısı ile takip edilen hastalar grubu

2.Grup: Romatoid artrit, ankilozan spondilit, bronşektazi, psöriatik artrit, Hodgkin lenfoma, larenks karsinomu, tüberküloz, Crohn hastalığı gibi kronik hastalıklar grubu

3.Grup: Etiyolojisinde kronik inflamatuvar süreç bulunmayan, etiyoloji nedeni saptanamayan hasta grubu

Tablo IX: Etiyoloji Grupları ile Cinsiyet Arasındaki İlişki

Hasta grubu	Cinsiyet	Hasta Sayısı	Hasta %
FMF	Erkek	37	62,7
	Kadın	22	37,3
	Toplam	59	100
İdiopatik	Erkek	11	53,1
	Kadın	10	46,9
	Toplam	21	100
Kronik Hastalıklar	Erkek	17	52,4
	Kadın	15	47,6
	Toplam	32	100

$X^2=1,1$ $p>0,05$

Tablo IX’de görüldüğü gibi FMF grubundaki hastaların 37’si (%62,7) erkek, 22’si (%37,3) kadındı. İdiopatik grubun 11’i (%53,1) erkek, 10’u (%46,9) kadındı. . Kronik hastalıklar grubunun 17’si (%52,4) erkek, 15’ i (%47,6) kadındı. Etiyoloji grupları ile cinsiyet arasında istatistiki olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Amiloidoz etiyojisini 59(%52,7) hasta ile Ailevi Akdeniz Ateşi(FMF), 32(%28,6) hasta ile kronik hastalıklar oluştururken, 21(%18,7) hastada neden saptanmadı.

Tablo X: Kronik Hastalıklar ve Etiyolojideki Görülme Sıklığı

Kronik Hastalıklar	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Romatoid Artrit	10	31,3
Ankilozan Spondilit	3	9,4
Bronşektazi	2	6,3
Larenks karsinomu	1	3,1
Crohn Hastalığı	4	12,5
Hodgkin Lenfoma	3	9,4
Psöriatik Artrit	1	3,1
Tüberküloz	8	25
Toplam	32	100

Tablo X’de görüldüğü gibi kronik hastalıklar grubunda; 10(%31,3) hastada romatoid artrit, 3(%9,4) hastada ankilozan spondilit, 2(%6,3)hastada bronşektazi, 4(%12,5) hastada crohn hastalığı, 1 hastada (%3,1) psöriatik artrit, 1 hastada (%3,1) larenks karsinomu, 8 hastada (%25) tüberküloz olduğu görüldü.

Tablo XI: Etiyoloji Grupları ile Yaş Aralıkları Arasındaki İlişki

Etiyoloji	Yaş grupları	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
FMF	20 yaş altı	6	10,2
	21-30 yaş	12	20,3
	31-40 yaş	22	37,3
	41-50 yaş	15	25,4
	51-60 yaş	1	1,7
	61-70 yaş	3	5,1
	Toplam	59	100
İdiopatik	41-50 yaş	4	19
	51-60 yaş	3	14,3
	61-70 yaş	8	38,1
	71-80 yaş	4	19
	81-90 yaş	2	9,5
	Toplam	21	100
Kronik Hastalıklar	21-30 yaş	2	6,3
	31-40 yaş	3	9,4
	41-50 yaş	3	9,4
	51-60 yaş	8	25
	61-70 yaş	9	28,1
	71-80 yaş	6	18,8
	81-90 yaş	1	3,1
	Toplam	32	100

TabloXI’de görüldüğü gibi etiyojoloji grupları ile yaş aralıkları arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($X^2: 72.8$ $p<0,05$).

FMF’e bağılı amiloidoz hastalarına en sık 22(%37,3) hasta ile 31-40 yaş arasında rastlanılırken, en az oranda 1(% 1,7) hasta ile 51-60 yaş arasında rastlandı. 70 yaş üzerinde ise FMF’e bağılı amiloidoz hastasına rastlanılmadı. Kronik hastalıklar grubuna bağılı amiloidoz hastalarına en sık 9(%28,1) hasta ile 61-70 yaş arasında rastlanılırken en az oranda 1 hasta(%3,1) ile 81-90 yaş arasında rastlandı. İdiopatik grupta ise en sık 8 hasta(%38,1) 61-70 yaş arasındaydı ve 2 hasta(%9,5) 81-90 yaş arasındaydı.

Tablo XII: Etiyojoloji Grupları ile Biyopsi Yerleri Arasındaki İlişki

Etiyojoloji	Biyopsi	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
FMF	Böbrek	20	33,9
	Kolon	33	55,9
	Diğer	6	10,2
	Toplam	59	100
İdiopatik	Böbrek	4	19
	Kolon	14	66,7
	Diğer	3	14,3
	Toplam	21	100
Kronik Hastalıklar	Böbrek	11	34,4
	Kolon	14	43,8
	Diğer	7	21,9
	Toplam	32	100

Etiyojoloji grupları ile biyopsi yerleri arasında anlamlı ilişki yoktu($X^2:27$ $p>0,05$).

Tablo XII’de görüldüğü gibi FMF’li hasta grubunda; 33 hasta (% 55,9) kolonoskopik biyopsi sonucu, 20 hasta (%33,9) böbrek biyopsisi, 6 hasta(%10,2) diğer biyopsiler sonucu tanı almıştır. İdiopatik hasta grubunda 14 hasta (%66,7) kolonoskopik biyopsi, 4 hasta (%19) böbrek biyopsisi, 3 hasta (%14,3) diğer biyopsiler sonucu tanı almıştır. Kronik hastalıklar gurubunda 14 hasta (%43,8) kolonoskopik biyopsi, 11 hasta(%34,4) böbrek biyopsisi, 7 hasta (% 21,9) diğer biyopsiler sonucu tanı almıştır. Diğer biyopsiler; 6 hastada cilt, 2 hastada kemik iliği, 1 hastada larenks, 1 hastada gastroskopik biyopsi ve 6 hastada ise transbronşial akciğer biyopsisi olarak değerlendirilmiştir.

Tablo XIII: Etiyoloji Grupları ile Kan Grupları Arasındaki İlişki

Etiyoloji	Hasta Sayısı ve Yüzdesi	Kan Grupları								Toplam
		A+	B+	AB+	0+	A-	B-	AB-	0-	
FMF	Sayı	6	17	4	17	5	5	4	1	59
	Grup %	10,2	28,8	6,8	28,8	8,5	8,5	6,8	1,7	100
	Toplam %	5,4	15,2	3,6	15,2	4,5	4,5	3,6	0,9	52,7
İDİOPATİK	Sayı	4	3	3	7	1	1	1	1	21
	Grup %	19	14,3	14,3	33,3	4,8	4,8	4,8	4,8	100
	Toplam %	3,6	2,7	2,7	6,3	0,9	0,9	0,9	0,9	18,8
Kronik Hastalıklar	Sayı	4	7	0	12	2	1	2	4	32
	Grup %	12,5	21,9	0,0	37,5	6,3	3,1	6,3	12,5	100
	Toplam %	3,6	6,3	0,0	10,7	1,8	0,9	1,8	3,6	28,6

Tablo XIII’de görüldüğü gibi etiyoloji grupları ile major kan grupları arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki yoktu ($X^2:65,6$ $p>0,05$). FMF grubunda en sık görülen kan grubu 17 hastada(%28,8) 0 Rh+ ve yine 17 hastada (%28,8) B Rh+ kan grubu olmuştur. İdiopatik grupta ise 7 hasta (%33,3) ile 0 Rh+ ve 4 hastada (%19) A Rh+ kan grubu gözlenmiştir. Kronik hastalıklar grubunda 12 hastada (%37,5) 0 Rh+ kan grubu gözlenirken 7 hastada ise (%21,9) B Rh+ kan grubu gözlenmiştir.

Tablo XIV: Etiyolojiler ve Beden Kitle İndeksleri

Etiyoloji	Ortalama Beden Kitle İndeksi	Standart Sapma (±)
FMF	28,2	± 5,2
İdiopatik	32,6	± 7,4
Kronik Hastalıklar	32,2	± 5,1

Hastalarımızın ortalama beden kitle indeksi $30,1\pm5,9$ kg/m^2 olarak bulundu. FMF grubunun beden kitle indeksi $28,2\pm5,2$ kg/m^2 iken, idiopatik grubun beden kitle indeksi $32,6\pm7,4$ kg/m^2 ve kronik hastalıklar grubunun beden kitle indeksi $32,2\pm5,1$ kg/m^2 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark izlendi ($P<0,05$).

FMF grubunun beden kitle indeksi ortalaması diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Genel ortalama $30,1\pm5,9$ kg/m^2 olarak bulundu.

4.3 Etiyoloji Grupları ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki

Tablo XV: Etiyoloji Grupları ile Laboratuvar İlişkisi

Ortalama Laboratuvar Değerleri	FMF	İdiopatik	Kronik Hastalıklar	P değeri
Hb	12,4±1,9	10,3±1,7	10,0±2,1	<0,05
GFR	76,6±30,6	31,9±22,4	32±23,3	<0,05
HDL	59±11,4	22,9±9,1	10±2,1	<0,05
LDL	120±48,8	149±49	168±57,7	<0,05
Trigliserid	131±64,1	182±79,4	193±87,6	<0,05
Kolesterol	142,5±68,7	185±72,8	208±81,2	<0,05
CRP	52,7±26,5	20,6±13,8	17,1±14	<0,05
Sedimentasyon	26,8±17,9	73,8±28,5	69,9±26,4	<0,05
Proteinüri	2,3±1,7	2,8±1,7	3,5±1,9	<0,05
Albümin	3,9±0,9	3±1,3	2,4±1	<0,05

FMF grubundaki hastaların ortalama Hb değeri 12,4±1,9 gr/dl, idiopatik grubun ortalama Hb değeri 10,3±1,7 gr/dl, kronik hastalıklar grubunun ortalama Hb değeri 10±2,1gr/dl olup FMF grubunun Hb değeri istatistiki olarak diğer iki gruptan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). İdiopatik ve kronik hastalıklar grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

FMF grubunun ortalama GFR değeri 76,6±30,6 ml/dk/1.73m², idiopatik grubun ortalama GFR değeri 31,9±22,4ml/dk/1.73m², kronik hastalıklar grubunun ortalama GFR

değeri $32 \pm 23,3 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olup GFR değerleri FMF grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($P < 0,05$). İdiopatik ve kronik hastalıklar grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

FMF grubunun ortalama HDL değeri $59 \pm 11,4 \text{ mg/dl}$, idiopatik grubun ortalama HDL değeri $22,9 \pm 9,1 \text{ mg/dl}$, kronik hastalıklar grubunun ortalama HDL değeri $10 \pm 2,1 \text{ mg/dl}$ olup istatistiki olarak FMF grubunun ortalama HDL değeri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). İdiopatik ve kronik hastalıklar grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

FMF grubunun ortalama LDL değeri $120 \pm 48,8 \text{ mg/dl}$, idiopatik grubun ortalama LDL değeri $149 \pm 49 \text{ mg/dl}$, kronik hastalıklar grubunun ortalama değeri $168 \pm 57,7 \text{ mg/dl}$ olup istatistiki olarak FMF grubunun LDL değeri anlamlı derecede düşük bulundu ($P < 0,05$). İdiopatik ve kronik hastalıklar grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu.

FMF grubunun ortalama trigliserid değeri $131 \pm 64,1 \text{ mg/dl}$, idiopatik grubun ortalama trigliseridi $182 \pm 79,4 \text{ mg/dl}$, kronik hastalıkların ortalama trigliseridi $193 \pm 87,6 \text{ mg/dl}$ olup FMF grubunun ortalama trigliserid değeri istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). İdiopatik ve kronik hastalıklar grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

FMF grubunun ortalama kolesterol değeri $142,5 \pm 68,7 \text{ mg/dl}$, idiopatik grubun ortalama kolesterol değeri $185 \pm 72,8 \text{ mg/dl}$, kronik hastalıklar grubunun ortalama kolesterol değeri $208 \pm 81,2 \text{ mg/dl}$ olup FMF grubunun ortalama kolesterol değeri istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). İdiopatik ve kronik hastalıklar grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

FMF grubunun ortalama CRP değeri $52,7 \pm 26,5 \text{ mg/L}$, idiopatik grubun ortalama CRP değeri $20,6 \pm 13,8 \text{ mg/L}$, kronik hastalıklar grubunun ortalama CRP değeri $17,1 \pm 14 \text{ mg/L}$ olup FMF grubunun ortalama CRP değeri istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). İdiopatik ve kronik hastalıklar grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

FMF grubunun ortalama ESR değeri $26,8, \pm 17,9 \text{ mm/sa}$, idiopatik grubun ortalama ESR değeri $73,8 \pm 28,5 \text{ mm/sa}$, kronik hastalıklar grubunun ortalama ESR değeri $69,9 \pm 26,4$

mm/sa olup, FMF grubunun ortalama ESR değeri istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). İdiopatik ve kronik hastalıklar grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu. Spot idrar protein/kreatinin oranları değerlendirildiğinde; 49(%43,7) hastada nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu. FMF grubunda 12(%20,3) hastada, kronik hastalıklar grubunda 18(%56,2) hastada, idiopatik grupta 19(%90,4) hastada nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu.

FMF grubunun ortalama 24 saatlik idrar protein değeri $2,3\pm 1,7$ gr/ gün, idiopatik grubun ortalama 24 saatlik idrar protein değeri $2,8\pm 1,7$ gr/gün, kronik hastalıklar grubunun ortalama 24 saatlik idrar protein değeri $3,5\pm 1,9$ gr/gün olup FMF grubunun ortalama 24 saatlik idrar protein değeri istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). İdiopatik ve kronik hastalıklar grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu. Serum albümin değeri, FMF grubunda diğer gruplara göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo XVI: Etiyoloji Grupları ile Komplikasyonlar Arasındaki İlişki

Etiyoloji	Komplikasyon var	Komplikasyon yok	Toplam
FMF	17 (%28,8)	42 (%71,2)	59 (%100)
İdiopatik	7 (33,3)	14 (%66,7)	21(%100)
Kronik Hastalıklar	13 (%40,6)	19 (%59,4)	32(%100)
Bütün Gruplar	37 (%33)	75 (%67)	112 (%100)

$X^2: 1,3$ $P>0,05$

Tablo XVI'de görüldüğü gibi etiyoloji grupları ile komplikasyon arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$).

Hasta grupları komplikasyon açısından incelendiğinde; FMF grubunda 11 (%18,6) hastada periferik nöropati, 6 (%10,2) hastada karpal tünel sendromu saptanırken, 42 (%71,2) hastada komplikasyon saptanmadı. İdiopatik grupta; 1(%4,8) hastada periferik nöropati, 3 (%14,3) hastada karpal tünel sendromu, 1(%4,8) hastada derin venöz trombozu, 2(%9,5) hastada restriktif kardiyomyopati saptanırken, 14(%66,7) hastada komplikasyon saptanmadı. Kronik hastalıklar grubunda 8(%25) hastada periferik nöropati, 1(%3,1) hastada karpal tünel sendromu, 2(%6,3) hastada plevral efüzyon, 2(%6,3) hastada restriktif kardiyomyopati saptanırken, 19(%59,4) hastada komplikasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Amiloidoz tanısı için doku biyopsisi alınmasının her zaman kolay olmaması nedeniyle literatürde kesin belirtilen epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir. Epidemiyolojik olarak tüm amiloidozların yaklaşık olarak % 45'i AA amiloidozdur. Ankilozan spondilit, romatoid artrit, juvenil artrit, sarkoidozis, crohn hastalığı, tüberküloz, lepra, FMF, TNF- α ilişkili periodik ateş sendromları, mezotelyoma ve hodgkin hastalığı gibi hastalıklar AA amiloidoz nedeni olabilmektedir (92).

Amiloidozun mutlak ve rölatif prevalansı coğrafik ve geçici özellikler göstermektedir. 20. Yüzyılın ortalarına kadar AA amiloidozun en önemli etiyolojik nedeni tüberküloz iken günümüzde başarılı antibiyoterapi ile tüberkülozun görülme sıklığı azalmış, yerini kronik inflamatuvar ve idiyopatik hastalıklara bırakmıştır. Doğu ülkelerinde ve Hindistan'da halen tüberküloz ve lepra ilk sırada yer almaktadır. AA amiloidozun yaklaşık olarak %5 kadar nedeni halen bilinmemektedir. Literatürde etiyolojisi bilinmeyen AA amiloidoz insidansı %0-6 olarak verilmektedir. Çalışmalardaki hasta sayısı arttıkça idiyopatik amiloidoz insidansının arttığı görülmektedir (93-94).

AL amiloidoz için bir çalışmada yılda milyonda 12 yeni vaka şeklinde bir insidans bildirilmektedir. Familial amiloidozun gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, AL amiloidozların %10-20 kadarının aslında herediter olduğu belirtilmektedir (95).

Bizim çalışmamızda FMF grubu tüm etiyolojinin % 52,7'sini, idiyopatik grup ise %18,7'sini, kronik hastalıklar grubu ise %28, 6'sını oluşturuyordu. İdiyopatik amiloidoz insidansını yüksek bulmamızın nedeni önceki çalışmalardaki ortalama vaka sayısına nazaran hasta sayımızın fazla olması olabilir.

Özdemir ve arkadaşlarının 25 FMF'li hastada yapmış oldukları çalışmada %61,9 oranında amiloidoz geliştiği görülmüştür (96). Saatçi ve arkadaşlarının 605 FMF'li hastayı inceledikleri çalışmada %29,7 oranında amiloidoz tespit etmişlerdir (97). Cefle ve arkadaşlarının 253 vakalık serisinde ise amiloidoz gelişimi %19,8 oranında bulunmuştur (98). Tunca ve arkadaşları, 2436 FMF'li hastada amiloidoz gelişimini % 12,9 oranında bulmuşlardır (99). Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının 401 vakalık serisinde ise amiloidoz gelişimi % 5,5 oranında bulunmuştur (100).

Tablo XVII : Çeşitli Çalışmalarda Amiloidoz Etiyolojileri(101)

Etiyolojik Nedenler	Brandt 1968 ABD	Gertz 1991 ABD	Browning 1985 UK	Joss 2000 UK	Tuğlular 2002 TR
İnfeksiyöz	10(%43)	11(%17)	13(%17)	6(%14)	53(%20)
Tüberküloz	7	0	8	0	28(%10)
Bronşektazi	1	5	2	0	18
Osteomyelit	2	5	3	0	7
Diğer	0	1	0	0	0
Romatizmal	8(%35)	42(%66)	56(%74)	30(%70)	30(%10)
Romatoid Artrit	8	31	47	22	12
Ankilozan Spondilit	0	5	6	5	10
Juvenil Artrit	0	1	2	3	0
Psöriatik Artrit	0	3	0	0	0
Diğer	0	2	1	0	8
İBD	1(%4)	6(%9)	3(%4)	1(%2,5)	0
Malignensi	3(%13)	2(%3)	3(%4)	1(%2,5)	0
Birden fazla etiyoloji	1(%4)	3(%5)	1(%1)	0	6(%2)
FMF	1(%4)	2(%3,1)	0	0	183(%64)
İdiopatik	0	1(%1,5)	1(%1,3)	5(%11)	17(%5,9)
Toplam	23(%100)	64(%100)	76(%100)	43(%100)	287(%100)

İBD: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, ABD: Amerika, UK: İngiltere, TR: Türkiye

Tablo XVII’de görüldüğü gibi amiloidoz etiyojisinde ülkemizde FMF ilk sırada iken ABD ve İngiltere’den bildirilen sonuçlara göre ilk sırayı Romatoid Artrit almaktadır (101).

Ensari ve arkadaşlarının 111 amiloidozlu hastayı inceledikleri çalışmada 81(%73) hastada FMF, 8(%7,2) hastada tüberküloz, 4(%3,6) hastada bronşektazi, 7(%6,3) hastada romatoid artrit, 1(%0,9) hastada Crohn hastalığı, 7(%6,3) hastada plazma hücre diskrazisi, 1(%0,9) hastada hemodiyalizle ilişkili amiloidoz tespit edilirken 2(%1,8) hastada etiyoloji tespit edilememiştir(102). Hollanda'dan yapılan bir çalışmada; AA amiloidozun en sık nedeni romatoid artrit iken, ikinci sırada %11'lik bir oranla pulmoner enfeksiyonlar gelmiş, %2 oranında FMF görülmüş ve %5 hastada ise herhangi bir etiyolojik neden saptanmamıştır (103).

Bennett ve arkadaşları, 48 romatoid artritli hastanın otopsisini inceledikleri çalışmada amiloidoza rastlanmazken, Fingerman ve arkadaşları, 61 romatoid artritli hastanın otopsi serisinde 13(%21) hastada amiloidoz tespit etmişlerdir. Unger ve arkadaşları, 58 romatoid artritli hastanın otopsi serisinde 4(%7) hastada, Teilum ve arkadaşları; 2 ankilozan spondilit, 26 romatoid artritli hastanın otopsi incelemelerinde 17(%60) hastada, Gedda ve arkadaşları, 45 romatoid artritli hastanın otopsi serisinde 11(%24) hastada amiloidoz bulmuştur. Laine ve arkadaşları, çeşitli doku biyopsileri alınan 289 romatoid artritli hastayı inceledikleri çalışmada 83(%28,7) hastada amiloidoz tespit etmiştir. Missen ve arkadaşları, 47 romatoid artritli hastanın otopsi incelemesinde 8(%17) hastada, Calkins ve arkadaşları, 42 romatoid artritli hastanın otopsi serisinde ise 11(%26) hastada amiloidoz tespit etmiştir. Arapakis ve arkadaşları, 115 romatoid artritli hastanın rektal biyopsi serisinde 6(%5,2) hastada, Bland ve arkadaşları, 192 romatoid artritli hastanın gingival biyopsi serisinde 9(%5) hastada amiloidoz tespit etmiştir. Brun ve arkadaşlarının 32 romatoid artritli hastanın böbrek biyopsi serisinde 4(%12) hastada amiloidoz tespit edilirken, İsrail'den 54 romatoid artritli hastanın böbrek biyopsisi serisinde 6(%11,3) hastada amiloidoz tespit edilmiştir (104).

Çalışmamızdaki etiyolojiler, ülkemizdeki etiyolojik çalışmalarla benzer özellik göstermektedir. FMF' in herediter oluşu ve Arap, Ermeni, İsrail ve Türk toplumunda sık görülmesinin ülkemizde amiloidoz etiyolojisinde ilk sırada yer almasının nedeni olabilir (105-106).

Çalışmamızda 61(%54,5) hasta kolon biyopsisi, 35(%31,3) hasta böbrek biyopsisi, 16(%14,3) hasta diğer biyopsiler sonucu tanı almış olup; istatistiki olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Finlandiya'dan yapılan bir çalışmada; 124 romatoid artritli hastanın oral, subkutan yağlı doku aspirasyon biyopsisi ve rektal biyopsilerinin tanısal değeri incelenmiştir. 28 hastada oral biyopsi, 33 hastada subkutan yağlı doku aspirasyon biyopsisi, 20 hastada hem oral hem de subkutan yağlı doku aspirasyon biyopsisi sonucu amiloid pozitif şeklinde sonuç elde edilmiştir. 14 hasta rektal biyopsi sonucu tanı almıştır. 3 hastanın rektal biyopsisi pozitifken, diğer biyopsilerden sonuç alınamamıştır ve çalışma sonucunda oral biyopsinin tanısal değeri %64, subkutan yağlı doku aspirasyon biyopsisinin ise %75 olarak belirtilmiştir (107).

Ensari ve arkadaşlarının amiloidoz tanısı için değerlendirdikleri 128 biyopsiye göre; ilk sırayı 69 adet ile böbrek biyopsisi alırken, 36 adet rektal biyopsi, pozitif sonuçla ikinci sırada yer almaktadır(102).

Kuroda ve arkadaşları 1006 romatoid artritli hastada; gastrointestinal, renal ve subkutan yağlı doku aspirasyon biyopsileri arasındaki tanısal ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada 1006 gastrointestinal sistemden alınan biyopsi sonucu 71 hasta amiloidoz pozitif olarak değerlendirilmiş. Bu 71 hastadan; 21 hastanın romatoid artrit nedeni ile ilaç öyküsünün olması üzerine renal hasar açısından renal biyopsi yapılmış ve 21 hastadan 19(%90,5)'unda amiloidoz tespit edilmiş. Aynı 21 hastaya ve gastrointestinal sistemden alınan biyopsi sonucu amiloid negatif olarak değerlendirilen 50 hastaya subkutan yağlı doku aspirasyon biyopsisi yapılmış, 11(%52,4) hastada hem gastrointestinal hem de subkutan yağlı doku aspirasyon biyopsisi sonucu amiloidoz pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada gastrointestinal sistem biyopsilerinin diğer doku biyopsilerinden daha diagnostik olduğu vurgulanmaktadır (108). Tada ve arkadaşlarının çalışmasında amiloidoz tanısında duodonal biyopsilerin, kolorektal ve özefagus biyopsilerinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (109). Çalışmamızda benzer şekilde doku tanılarının en büyük kısmını gastrointestinal sistemden alınan biyopsiler oluşturmaktadır.

Çalışmamızda amiloidoz etiyolojilerinin lipid profili FMF, kronik hastalıklar ve idiopatik gruplar açısından incelendiğinde; HDL, FMF grubunda anlamlı derecede yüksek, LDL, total kolesterol ve trigliseridler FMF grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Benzer bir çalışma Cengiz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 25 amiloidoza bağlı kronik böbrek yetmezliği(KBY) olan hastalar, 17 amiloidoz dışı KBY'li hastalar ve 17 sağlıklı kontrol grubunun lipid profili incelenmiştir. Amiloidoza bağlı KBY grubunda HDL, LDL, total kolesterol, trigliseridler amiloidoz dışı KBY grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Beraberinde çalışılan Apo E, Apo AI, Apo B, Lipoprotein a seviyeleri de amiloidoza bağlı KBY grubunda, amiloidoz dışı KBY grubu ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (110).

Assmann ve arkadaşlarının çalışmalarında ise Apo A-I genindeki mutasyonlar, apo A-I eksikliği sonucunda gelişen HDL yapımındaki azalma nedeni ile düşük plazma HDL kolesterol seviyelerine yol açtığını göstermişlerdir (111).

Sun ve arkadaşları, Familyal amiloid polinöropatili(FAP) ve Diyalize bağlı amiloidozlu hastaların otopsilerinde antiHDL antikorlarını immunohistokimyasal çalışmalar sonucu her iki hasta grubunda immunreaktivite verdiğini göstermişlerdir. Aynı antikorlar amyotrofik lateral sklerozlu(ALS) başka bir hastada trigliserid ve kolesterol ile reaksiyon verirken antiHDL antikorları ile reaksiyon gözlenmemiştir (112).

Yoshitaka ve arkadaşları, 62 kronik inflamatuvar hastalığı olan hasta grubunda SAA proteini, apo A-I, apo A-II, HDL arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışma sonucunda SAA'nın HDL metabolizmasını arttırdığını göstermişlerdir. Özellikle romatizmal hastalıklarda apolipoproteinlerin ve HDL'nin serum konsantrasyonlarının anlamlı bir korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (113).

Çalışmamızda FMF grubunun HDL değerinin istatistiki olarak diğer etiyoloji gruplarından yüksek olmasının hastalığın herediter olan bu etiyoloji üzerine HDL açısından ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda etiyoloji gruplarını laboratuvar parametreleri açısından değerlendirdik. Hb, serum albümin, CRP, ESR, GFR, 24 saatlik idrar proteini, spot idrar protein/kreatinin değerleri incelendiğinde FMF grubunda Hb, CRP, GFR, serum albümin değerleri diğer iki

gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, 24 saatlik idrar proteini ve ESR değerleri diğer iki grupta FMF grubundan istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Literatürde amiloidozdaki aneminin nedeni inflamatuvar sitokinler olan IL1 β , IL 18'in dolaşımında fazla miktarda bulunup CFU-E(Eritroid öncülleri oluşturan koloni) baskılanmasına sebebiyet vermesine bağlanmıştır. IL1 β ve IL 18'in CRP'yi arttırması ile CRP ile anemi arasında ilişki olduğu vurgulanmıştır.

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada 54 romatoid artritli hastanın Hb ve CRP değerleri incelendiğinde Hb<11 gr/dl olan hastaların ortalama CRP değeri 57 μ g/ ml iken Hb> 11 gr/dl olan hastalarda ortalama CRP değeri 28 μ g/ml olarak bulunmuştur (114).

Celkan ve arkadaşlarının, yeni tanı FMF, kolşisin tedavisi alan FMF ve sağlıklı çocuklardan oluşan hasta gruplarının anemi ve ESR değerleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında; tanı sırasındaki aneminin hastaların demir depoları, transferrin reseptör konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu, daha az oranda da IL6 seviyesi ile ilişkili olduğunu, kolşisin tedavisi alan grupta ise Hb değerleri ile ESR arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Kolşisin anemi üzerine olumlu etkisinin yanında, ESR değerlerinde ve hastalık aktivitesinde azalma yaptığını belirtmişlerdir (115).

Çalışmamızda hastaların anemi etiyolojisine yönelik demir, transferrin saturasyonları çalışılmamış olup, Hb değerleri diğer iki etiyoloji gruplarından yüksek olan FMF grubunda hastaların tamamı kolşisin kullanmakta olup ESR değerleri benzer şekilde düşük olması ile çalışmamıza benzer özellik göstermektedir. FMF'li hasta grubunda ESR değerinin düşük oluşunun nedeni atak hali ve atak dışı zamanlarda alınan kan tahlillerindeki farklılıklardan olabilir. Laiho ve arkadaşları, 19 sekonder amiloidozlu hastada idrar CRP ve serum CRP değerleri arasındaki ilişkiyi incelemişler ve 24 saatlik proteinüri 8gr/gün değerinin altında serum CRP değerinin azalmayacağını belirtmişlerdir (116). Joss ve arkadaşlarının amiloidozlu hastalarda, CRP değerinden ziyade 24 saatlik albüminürinin prognozla ilişkisini ortaya koymuşlardır (14).

Literatürde erişkin hastalarda sekonder nefrotik sendromun %13'lük kısmının nedeninin plazma hücre diskrazisine bağlı amiloidoz olduğu belirtilmektedir (117).

Oren ve arkadaşları, renal amiloidoz saptanmamış FMF'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki üriner albümin ekskresyonunu incelemişler ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulamamışlardır. FMF'e bağlı erken evre renal amiloidozda proteinüri belirgin bir bulgu olmayıp standart yöntemlerle saptanamayacağı literatürde belirtilmiştir (118).

Çalışmamızda, hastalarımızın ortalama 24 saatlik idrar protein değeri $2,8 \pm 1,8$ gr/gün olup 49(%43,7) hastamızda nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu. Bizim çalışmamızda etiyolojik neden olarak plazma hücre diskrazisi saptanmadı. FMF grubunda olduğu gibi CRP değeri yüksek olan grubun ortalama proteinüri değeri de istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). Çalışmamız sürvi çalışması olmamakla birlikte serum CRP değerleri ile proteinüri arasındaki ilişkiyi prognoz açısından ortaya koymak adına ek çalışmalar gerekmektedir.

Benson ve arkadaşlarının 87 herediter olmayan sistemik amiloidozlu hastalarında 10(%11,4) hastada periferik nöropati en sık görülen komplikasyon olarak bildirilmiştir (119). Çalışmamızda da benzer şekilde 20(%17,8) hastada en sık periferik nöropati izlenmiştir.

Çalışmamız amiloidozlu hastaların major kan gruplarını ve beden kitle indekslerini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. SAA proteininin insan adipoz dokularındaki üretiminin obezite ve beslenme ile ilgili faktörler tarafından regüle olduğu, SAA'nın fazla ekspresyonunun leptin reseptör mutasyonu sonucu olduğu bulunmuştur. Bu çalışma sekonder amiloidozun morbid obezitenin sonucu olabileceği düşüncesini uyandırmıştır (120). Çalışmamızda hastalarımızın ortalama beden kitle indeksinin obez sınıfı içerisinde yer alıyor olması bu hipotezi destekler niteliktedir.

İstanbul Çapa Kızılay Kan Bankası verilerine göre; A kan grubunun sıklığı %43, O kan grubunun sıklığı %31, B kan grubunun sıklığı %16, AB kan grubunun sıklığı %10, Rh faktörünün görülme sıklığı %87 olarak verilirken, çalışmamızda normal sıklıktan farklı olarak en sık izlenen kan grubu 36(%32,1) hastada O Rh+ iken ikinci sırada 27(%24,1) hastada B Rh+ kan grubu izlenmiştir. Amiloidoz gelişiminin kan grupları ve obeziteyle olan ilişkisini daha büyük serilerde detaylı olarak incelenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda renal amiloidoz etiyolojisinde ilk sırada Ailevi Akdeniz Ateşi(FMF) bulunmuştur ve FMF diğer etiyolojik nedenlerden farklı olarak daha genç yaşlarda amiloidoza neden olmaktadır.
2. Çalışmamızda amiloidoz doku tanısına en fazla kolonoskopik biyopsiler sayesinde ulaşılmıştır. Bu durum böbrek biyopsisi gibi invaziv bir tanı yönteminden ziyade tanı için öncelikle gastrointestinal sistem biyopsilerinin istenebileceğini düşündürmektedir.
3. FMF'e bağlı renal amiloidozlu hastalarda anemi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve lipid anormallikleri bulunması şart değildir.
4. Amiloidoz tanısında inflamatuvar belirteç olarak; etiyolojik neden FMF ise C reaktif protein, kronik hastalıklar ise eritrosit sedimentasyon hızı tetkiklerinin laboratuvar olarak kullanılması faydalı görülmektedir.
5. FMF'e bağlı amiloidozlu hastalarda serum HDL seviyeleri yüksek, ailesel olmayan etiyolojik grupta ise serum HDL seviyeleri düşük bulunmuştur. Bu durum herediter amiloidozlarda HDL'nin etiyopatogeneizde farklı bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu patogeneze aydınlatıldığı zaman hastalığın önlenmesi adına çalışmalar yapılabilir.
6. Ülkemizdeki kan grubu sıklığı araştırmalarında A Rh+ ilk sırada yer alırken, çalışmamızda en sık görülen kan grubu 0 Rh+ kan grubu olmuştur. Daha büyük serilerde bu klinik durumun hastalığa yatkınlık oluşturup oluşturmadığı araştırılmalıdır.
7. Literatürde hastalığın obezite ile ilişkisini araştıran kısıtlı sayıda çalışma olmakla birlikte bizim çalışmamızda da hastalarımız beden kitle indeksleri açısından değerlendirildiğinde obez sınıf içerisinde yer almaktadır. Fakat bu durumun hastalığın bir sonucunu yoksa predispozan bir faktör olup olmadığı net değildir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Sipe JD Amyloidosis, Crit Rev Clin Labsci , 1994; 31; 325-54.
- 2) Glenner GG, Amyloid deposits and Amyloidosis; the B. Fibrilloses, New England J Med 1980; 302;1283-92.
- 3) Büyüköztürk K, Atamer T, İç Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri, Cilt 2 ; Bölüm 303, sayfa 2769.
- 4) Kyle RA, Linos A, Beard Cm, Et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted Country, Minesota, 1950 through 1989, Blood 1992 ; 79: 817-22.
- 5) Hawkins PN. Studies Radiollobelled SAP component provide evidence for turnover and regression of amyloid deposits in vivo, Clin.Sci (colch) Sep. 1994; 87(3); 289-95.
- 6) Westermark P. Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Fragione B, Ikeda S, et al. A primer of amyloid nomenclature. Amyloid. Sep 2007; 14 (3): 179-83.
- 7) Eklund KK, Mast cells in the pathogenesis of rheumatic diseases and as potential targets for antirheumatic therapy Immural. Rev. June 2007; 217: 38-52.
- 8) Cohen As. High resolution ultrastructure, Immunology and biochemistry of amyloid. In Mandemo E, Ruinen L, Schothen Jh, Cohen ES(Eds). Amyloidosis Amsterdam : Excerpta Medicine Foundation 1968.
- 9) Shirabama T, Cohen AS. High resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril. J cell Biol 1967; 33: 679-84.
- 10) Levin M, Prasm, and Franklin EC: Immunologic studies of the major nonimmuno globulin protein of amyloid. Identification and partial characterization of related serum component J. Exp. Medicine. 1973; 138:373.
- 11) Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanism of amyloidosis NEJM 2003; 349: 583-96.

- 12) Elliott- Bryant R , Liang JS, Sipe JD, Cathart ES (1996). Degredation of serum amyloid. A in amyloid- Susceptible and amyloid-resistant mouse strains. Scand J Immunol 44: 223-228.
- 13) Husby G, Marhaug G, Dowton B. , Sletten K, Sipe JD(1994) Serum amyloid A: biochemistry genetics and the pathogenesis of AA amyloidosis. Amyloid 1: 119-137.
- 14) Joss N. McLaughlin K, Simpson K, Boulton Jones JM(2000) Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis QJ Med 93: 535-542.
- 15) Malle E, Steinmetz A, Roynes JG(1993) serum amyloid A: an acute phase protein and apolipoprotein. Atherosclerosis 102: 131-146.
- 16) Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MR, Hawkins PN(2001) Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. Lancet 358: 24-29.
- 17) Husebekk A, Skogen B, Husby G(1987) Characterization of amyloid proteins AA and SAA as apolipoproteins of high density lipoprotein (HDL). Displacement of SAA from the HDL-SAA complex by apo AI ve Apo AII . Scand J Immunol 25: 375-381.
- 18) Klave- Beckerman B, Manaloor J, Liepnieks JJ(2001) Binding,Trafficking and accumulation of serum amyloid A in peritoneal macrophages. Scand J Immunol 59:393-400.
- 19) Röcken C, Kisilevsky R(1997) Binding and endocytosis of murine high density lipoprotein from healthy(HDL) and inflamed donors (HDL-SAA) by murine macrophages in vitro. A light and electron microscopic investigation. Amyloid 4: 259-273.
- 20) Klave-Beckerman B, Liepnieks JJ, Wong LS, Benson MD (1999) A cell culture system for the study of amyloid pathogenesis- amyloid formation by peritoneal macrophages cultured with recombinant serum amyloid A. AM J Pathol 155: 123-133

- 21) Sipe JD, Carreras I, Gonnerman WA, Cathart ES, de Beer MC, de Beer FC (1993) Characterization of the inbred CE/J mouse strain as amyloid resistant. *Am J pathol* 143 :1480-1485.
- 22) Baba S, Masago SA, Takahashi T, Kasama T, Sugimura H, Tsugane S, Tsussui Tsugane S, Y(1995) A novel allelic variant of SAA, SAA1 gamma: genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for AA amyloidosis. *Hum Mol Genet* 4: 1083-1087.
- 23) Moriguchi M, Teaic C, Koseki Y(1999) Influence of genotypes of SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis . *Hum Genet* 105: 360-366.
- 24) Moriguchi M, Terai C, Koseki Y(2001) genotypes at SAA1 lows correlate with the clinical severity of AA amyloidosis. *Amyloid* 8:115-120.
- 25) Carone FA, Epstein FH: Nephrogenic diabetes insipidus caused by amyloid disease. Evidence in man of throle of the collecting ducts in concentrating urine. *Am J Med* 29 : 539-544,1960.
- 26) Asmundsson P, Snaedal J: Persistant water diuresis in renal amyloidosis A case report. *Scand J Urol Nephrol* 15: 77-79, 1981.
- 27) Harrison İç Hastalıkları Prensipieri , Cilt2 , sayfa 1974-1975.
- 28) Tuğlular S, Yalçinkaya F, Paydaş S ve ark. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Translant* 2002 ; 17: 2003-5.
- 29) Glenner GG. Human amyloid protein: Diversity and uniformity. *Biochem Biophys Res Commun* 1970 ; 41:1013-1019.
- 30) Sanchrowola V, Wright DG: An overview of the use of high dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 28: 637-642, 2001.

- 31) Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J med* 349:583-586,2003.
- 32) Ksilevsky R: The relation of proteoglycans, serum amyloid P and apo E to amyloidosis current status, 2000 *amyloid* 7: 23-25, 2000 .
- 33) Glenner GG, Terry W, Harada M, *et al.* Amyloid fibrilproteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science* 1971;172:1150–1.
- 34) Abraham RS, Ballman KV, Dispenzieri A, Grill DE, Manske MK, Price-Troska TL, Paz NG, Gertz MA, Fonseca R: Functional gene expression analysis of clonal plasma cells identifies a unique molecular profile for light chain amyloidosis. *Blood*105 :794–803,2005.
- 35) Comenzo RL, Zhang Y, Mertinez C, *et al.* The tropism organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001; 98: 714-22.
- 36) Dember LM: Emerging treatment approaches for the systemic amyloidoses. *Kidney Int*68 :1377–1390,2005.
- 37) Falk RH: Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*112 :2047–2060,2005.
- 38) Perugini E, Rapezzi C, Piva T, Leone O, Bacchi-Reggiani L, Riva L, Salvi F, Lovato L, Branzi A, Fattori R: Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart*92 :343 – 349,2006.
- 39) Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA: Primary (AL) hepatic amyloidosis: Clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)*82 :291–298,2003.
- 40) Kyle RA GM: Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*32 :45–49,1995.

- 41) Gejyo F, Yamada T, Odani S, *et al.* A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;129:701–6.
- 42) Charna B, Calemard E. Blood purification 1988; 6: 117-124.
- 43) Jadoul M, Garbor C. Histological prevalence of β 2 microglobulin amyloidosis in hemodialysis, *Kidney Int* 1997; 51: 1928-1932.
- 44) Ohashi K, Hara M. Cervical discs are most susceptible to Beta 2 microglobulin amyloid deposition in vertebral column, *Kidney int* 1992; 41: 1646- 1652.
- 45) Benson MD. Amyloidosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW & Vogelstein B (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edn. Connective Tissue, vol IV. New York: McGraw Hill Book Co, 2000, pp 5345–5378. chap 209, part 22.
- 46) Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408–427.
- 47) Goren H, Steinberg MC & Farboody GH. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. *Brain* 1980; 103: 473–495.
- 48) Robbins J. Thyroxine binding proteins. *Progress in Clinical and Biological Research* 1976; 5: 331–355.
- 49) Andrade A, Araki S, Black WD, *et al.* Hereditary amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1970; 13: 902-5.
- 50) Benson MD & Uemichi T. Review—transthyretin amyloidosis. *Amyloid: International Journal of Experimental and Clinical Investigation* 1996; 3: 44–56.
- 51) Sandgren O. Major review—ocular amyloidosis, with special reference to the hereditary forms with vitreous involvement. *Survey of Ophthalmology* 1995; 40: 173–196.

- 52) Holmgren G, Steen L, Ekstedt J et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clinical Genetics* 1991; 40: 242–246.
- 53) Borhani DW, Rogers DP, Engler JA & Brouillette CG. Crystal structure of truncated human apolipoprotein A-I suggests a lipid-bound conformation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1997; 94: 12 291–12 296.
- 54) Van Allen MW, Frohlich JA & Davis JR. Inherited predisposition to generalized amyloidosis. *Neurology* 1969; 19: 10–25.
- 55) Hamidi Asl K, Liepnieks JJ, Nakamura M et al. A novel apolipoprotein A-I variant, Arg173Pro, associated with cardiac and cutaneous amyloidosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 257: 584–588.
- 56) Meretoja J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. *Annals of Clinical Research* 1969; 4: 173–185.
- 57) Pepys MB, Hawkins PN, Booth DR et al. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature* 1993; 362: 553–557.
- 58) Gudmundsson G, Hallgrimsson J, Jonasson TA & Bjarnason O. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis. *Brain* 1972; 95: 387–404.
- 59) Gillmore JD, Booth DR, Rela M et al. Curative hepatorenal transplantation in systemic amyloidosis caused by the Glu526Val fibrinogen alpha-chain variant in an English family. *Quarterly Journal of Medicine* 2000; 93: 269–275. 926 M. D. Benson
- 60) Weiss SW & Page DL. Amyloid nephropathy of Ostertag with special reference to renal glomerular giant cells. *American Journal of Pathology* 1973; 72: 447–460.
- 61) Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:885–90.

- 62) Ghiso J, Jansson O, Frangione B. Amyloid Fibrils in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of Icelandic type is a variant of Gamma- trace basic protein (cystatin) C). *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 1986; 83 : 2974-8.
- 63) Reisinger J, Dubrey S, Falk R. Cardiac amyloidosis. *Cardiology in Review* 1997;5:317-25.
- 64) Pucci A, Wharton J, Arbustini E, *et al.* Atrial amyloid deposits in the failing human heart display both atrial and brain natriuretic peptide-like immunoreactivity. *J Pathol* 1991; 165:235-41.
- 65) Olson LJ, Gertz MA, Edwards WD, *et al.* Senile cardiac amyloidosis with myocardial dysfunction. Diagnosis by endomyocardial biopsy and immunohistochemistry. *N Engl J Med* 1987;317:738-42.
- 66) Black MM, Gawkrödger DJ, Seymour CA, Weismann K. Metabolic and nutritional disorders. IN: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*, 6th ed. Oxford: Blackwell Science, 1998: 2577-677.
- 67) Soler- Carrillo J, Alsina-Gibert MM, Mascaro JM. Lichen amyloidosus universalis associated with long term drug intake. *Dermatology* 1997 ; 195 : 286-8.
- 68) Puig S Ferrando J, Cerantes F, Ballesta F, Palou J Tujillo L, Herrero C, Mascaro JM. Fanconi's anemia with cutaneous amyloidosis (letter). *Arch Dermatol* 1993; 126: 788-9.
- 69) Al- Ratrou JT, Satti M, Primary localized cutaneous amyloidosis a clinicopathologic study from Saudi Arabia. *Int J dermatol* 1997 ;36: 428-34.
- 70) Hashimoto K. Cutaneous amyloidosis. In : Demis DJ, Thiers BH, Burgdorf WHC, Raimer SS, eds. *Clinical Dermatology*, 19th revision, Philadelphia : JB Lippincott Company, 1992: Unit: 12-21, 1-13.

- 71) Westermark P, Noren P. Two different pathogenetic pathways in lichen amyloidosis and macular amyloidosis. *Arch Dermatol Res* 1986 ; 278: 206-13.
- 72) Persoons JH, Sutorius FJ, Koopman RJ, Schaafsma MR, van Doorn GA. Vulvar paraneoplastic amyloidosis with the appearance of a vulvar carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 1041-4.
- 73) Habermann MC, Montenegro MR. Primary cutaneous amyloidosis; clinical, laboratorial and histopatological study of 25 cases: identification of gammaglobulins and in the lesions by immunofluorescence. *Dermatologica* 1980; 160: 240-8.
- 74) Furumoto H, Shimizu T, Asagami C, MutoM, Takahashi M, Hoshii Y, Ishihara T, Nakamura K. Apoprotein E is Present in primary localized cutaneous amyloidosis. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 417-21.
- 75) *MF Khan,RH Falk, Postgrad Med J* 2001;77:686–693Amyloidosis Treatment and Research Center,Boston UniversitySchool of Medicine, 715 Albany Street, Boston, MA 02118,USA.
- 76) Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 1983;143:1549–52.
- 77) Duston MA, Skinner M, Shirahama T, *et al.* Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years' experience. *Am J Med* 1987;82:412–4.
- 78) Arbustini E, Morbini P, Verga L, *et al.* Light and electron microscopy immunohistochemical characterization of amyloid deposits. *Amyloid-International Journal of Experimental & Clinical Investigation* 1997;4:157–70.
- 79) Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, Pepys MB, Hawkins PN: Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N J Med* 346 : 1786 –1791, 2002.

- 80) Abraham RS, Katzmann JA, Clark RJ, Bradwell AR, Kyle RA, Gertz MA: Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 119 :274 –278,2003.
- 81) Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA: Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 48 :1437 –1444,2002.
- 82) Rodney H.Falk,M.D, Raymond L.Comenzo, M.D and Martha Skinner, M.D. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337:898-992.
- 83) Sacchettini JC, Kelly JW. Therapeutic strategies for human amyloid diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:267-75.
- 84) Gertz MA, Falk RH, Skinner M, *et al.* Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol* 1985;55:1645.
- 85) Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981;63:1285–8.
- 86) Skinner M. Amyloidosis. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, eds. *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology* St Louis: Mosby, 1996: 235–40.
- 87) Low PA, Gilden JL, Freeman R, *et al.* Efficacy of midodrine versus placebo in neurogenic orthostatic hypotension: a randomised, double-blind multicenter study. *JAMA* 1997;277: 1046–51.
- 88) Hoeldtke RD, Streeten DHP. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* 1993;329: 611-15.
- 89) Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency. *Blood Rev* 2002;16: 97-110.
- 90) Kiuru S, Javela K, Somer H, Kekomäki R. Altered platelet shape change in hereditary gelsolin Asp187Asn-related amyloidosis. *Thromb Haemost* 2000;83:491-5.

- 91) Herczenik E, Bouma B, Korporaal SJ, Strangi R, Zeng Q, Gros P, et al. Activation of human platelets by misfolded proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1657-6.
- 92) Motoyama T, Honma T, Watanabe H, Honma S, Kumanishi T, Abe S (1993) Interleukin 6-producing malignant mesothelioma. *Virchows Arch [B]* 64:367–372.
- 93) Röcken C, Schwotzer E, Linke RP, Saeger W (1996) The classification of amyloid deposits in clinicopathological practice. *Histopathology* 29:325–335.
- 94) RJ, Saeger W, Linke RP (1998) Diagnosis and immunohistochemical classification of systemic amyloidoses. Report of 43 cases in an unselected autopsy series. *Virchows Arch* 433:19–27.
- 95) Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337:898–909.
- 96) Özdemir A, Sökmen C, Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol* 1969; 51:311-316.
- 97) Saatçi U, Özen S et al. Familial Mediterranean fever in children report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156(8): 619-23.
- 98) Cefle A, Kamali S, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int* 2004; 25: 442-446.
- 99) Tunca M, Akors et al. FMF in Turkey: results of a nationwide multicenter study. (Baltimore) 2005 ; 84 : 1-11.
- 100) Sayarlioğlu M, Cefle A, İnanç M et al . Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: analysis of 401 cases *Int J Clin Pract* 2005;59 :202-205.
- 101) Gilles Grateau, Isabelle Jéru, Saad Rouaghe, Amyloidosis and Auto-Inflammatory Syndromes, *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy*, 2005, 4, 57-65.

- 102) Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertuğ E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant*(2005)20:1721-1725.
- 103) Hazenberg BPC, Van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1994; 8: 661–690.
- 104) Menachem Lender, Eliana Wolf. Incidence of amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatology* 1: 109-112, 1972.
- 105) Pras M. Familial Mediterranean fever: From the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 92–97.
- 106) Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659–664.
- 107) Sirkka Sorsa, Risto Pekka. Oral biopsy and fine needle aspiration biopsy from subcutaneous fat in diagnoses of secondary amyloidoses. *Int J Oral and maxillo facial surgery* volum 17, 1988:14-16.
- 108) T.Kuroda, N. Tanabe, M. Sakatsume. Comparison of gastroduodenal, Renal and Abdominal Fat Biopsies for Diagnosing Amyloidosis in Rheumatoid Arthritis. *Clin Rheumatol* 2002 21:123-128.
- 109) Tada S, Iida M, Iwashita A et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients in amyloidoses. *Gastrointest Endosc* 1990;36:10-4.
- 110) K Cengiz, A Bakan, H Yılmaz. Lipoprotein abnormalities in patients with secondary renal amyloidosis. *International Urology and Nephrology* 32:615-619,2001.
- 111) Assmann G, von Eckardstein A, Funke H. HDL, reverse transport of cholesterol and coronary artery disease. Insights from mutations. *Circulation* 1993;87 III-28-III-34.

- 112) Sun X,Ueda M, Yamashita T. Lipid droplets are present in amyloid deposits in familial amyloidotic polyneuropathy and dialysis related amyloidosis. *Amyloid*. 2006 Mar;13(1):20-3.
- 113) Yoshitaka Kumon, Tadashi Suehiro. Influence of serum amyloid A cholesterol on HDL in chronic inflamatuvary disease. *Clin Biochemistry* volume 26, Dec 1993;505-511.
- 114) Gilles Grateau, Robert A.Kyle, Martha Skinner. *Amyloid and amyloidoses 2004*: 289-293.
- 115) Tiraje Celkan, Mehmet Çelik, Alp Özkan.The anemia of FMF disease.*Pediatric Hematology- Oncology* 2005, vol 22, No:8 Pages.657-665.
- 116) Laiho K, Tiitinen S, Teppo AM, Kauppi M.Serum CRP is rarely lost into uriner in patients with secondary amyloidoses and proteinüria. *Clin Rheumatol*. 1998; 17(3):234-5.
- 117) Zech P, Colon S. The nephrotic syndrome in adults aged over 60: etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clin Nephrol* .1982 May ; 17(5):232-6.
- 118) Oren S, Viskoper JR, Ilan S. Urinary albumin excretion in patients with FMF fever. *Am J Med Sci* 1991 Jun;301(6):375-8.
- 119) Merill D.Benson, Kenneth D.Brandt. Neuropathy, M components, and amyloid. *The Lancet* Jan 1975, volume 305, 10-12.
- 120) C. Poitou . N. Viguerie. Serum amyloid A:production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* (2005) 48:519-528.

