

174653

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

BÖBREK AMİLOİDOZİSİNDE SERUM İMMÜNKOMPLEKS  
DÜZEYLERİ

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

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman İLHAN

1983

ANKARA

## TEŐEKKÜR

Tez çalıőmalarımı yöneten, her konuda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. A. İlhan ÖZDEMİR'e, tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma, labaratuvar çalıőmalarıma yardımcı olan Kimya Mühendisi Gülnur OKYAR'a teşekkürü borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
GEREÇ ve YÖNTEM .....	15
BULGULAR .....	17
TARTIŞMA .....	28
ÖZET .....	31
KAYNAKLAR .....	32

## GİRİŞ VE AMAÇ

Amiloidozis, dokularda protein yapısında amorf, eozinofilik ve hyalin bir maddenin toplanması ile karakterize olan bir hastalıktır (5,6,7,9,10,14,18,24,50,52,56). Görülme sıklığı ülkelere göre değişiklik gösterir. En az düzeyde gelişmiş ülkelerde, en çok da geri kalmış ülkelerde görülmektedir. Bununla beraber Türkiye'de farklı bir özellik gösterir (37,38). Böbrek biopsileri ile tanıları konulan binden fazla hastanın arasında birinci sırayı böbrek amiloidozisi oluşturmaktadır. Amiloid tanıları arasında da birinci sırayı ailevi Akdeniz humması almakta, sonra sebebi belli olmayan ve belirtileri ile primer amiloidozise uymayan grup almaktadır (3,7,36,37,38,48).

Son yıllarda amiloidozis ile immünolojik olaylar arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı geniş olarak araştırılmıştır (1,5,6,7,10,11,12,13,14,21,26,28,31,33,40,44). Bununla beraber, kesin sonuca gidilememiş olup bulgular çelişkilidir. Herhangi bir nedenle oluşan immünolojik bozuklukların mı yoksa amiloidozis gelişimi sırasında mı immünolojik bozuklukların olduğu tartışılmaktadır (1,2,6,7,10,11,13,21,26,32).

Primer amiloidozis ve multipl myeloma da oluşan amiloidoziste fibril yapısının ana elmanı olan AL proteini immünglobulin hafif zincir fragmanlarını kapsar (6,7,10,11,12). Kronik infeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklar sonucu gelişen sekonder

amiloidoziste artmış antijenik yükün konakçıda bazı immünolojik değişikliklere yol açmasının kaçınılmaz olduğu ileri sürülmektedir (22,45).

Bu olaylar sonucu konakçı immün sistem ilişkisinde oluşan değişikliklerin hangi yolla amiloidozise neden olduğu bilinmemekte, bu konuda bazı varsayımlar ileri sürülmektedir (1,4,6,7,10,11,13,32).

Bu çalışma, böbrek amiloidozisli vakalarda serum immün-kompleks seviyelerini ve immünkomplekslerdeki immünoglobulinleri tespit ederek bulunan değerlere dayanılarak amiloid tiplerinin tayininde yardımcı olup olamayacağını saptamak amacı ile yapılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Amiloidozis, dokularda hücre dışı olarak protein yapısında amorf eozinofilik, hiyalin bir maddenin toplanması ile oluşan metabolik bir hastalıktır. Amiloidozis tanısı kongo kırmızısı ile boyanan dokuların polarize ışık altında yeşil bir görünüm vermesi ile konur. Ayrıca kristal viyole ile boyandığında metakromazi verir. Bu da tanıya gitmekte yardımcı olur (5,9,15,16,19,22,23,24,28,49,51,52).

Elektron mikroskobu ile dokularda biriken homogen amiloid materyel fibriler bir yapı gösterir. Bu fibrillerin fiziksel ve kimyasal özellikleri geniş olarak incelenmiştir. Ayrıca bu fibrillerle immünolojik çalışmalarıda yapılmaktadır. Bu çalışmalar sonucu, amiloid maddesinin ultrastürüktürel yapısı anlaşılmış, amiloid proteinin değişik komponentlerine karşı antikor üretilmiş ve en azından bir grup amiloidin immünglobulin hafif zinciri ile ilişkisi saptanmıştır (22,26,27).

Amiloid maddesi, hemotoksilen eozin boyası ile pembe, metil viyole ile kristal viyole boyaarı ile metakromatik boyanır (22,26). Amiloid kongo-red ile boyanarak gösterilir. Kollagen ve elastik dokuda aynı şekilde boyanır. Ancak kongo-red ile boyanan preparat polarize ışık ile incelenirse amiloid yeşil çift kırma özelliği gösterir ki (Anizotropik) bu amiloid için spesifik görünümdür.

Bunun nedeni kongo-red boyasının amiloid fibrillere eksenleri doğrultusunda bağlandığı halde kollagen ve elastik liflere çapraz yönde bağlanmasıdır (26,27).

Elektron mikroskopunda incelenen amiloid fibrilleri 59-150 Angstrom genişliğinde, 8000 Angstrom uzunluğunda düz bir çubuk gibidir. Bu fibriller genellikle ikişer ikişer bulunur. Ender olarak birbirleri üzerinde kıvrılmış olarak ve demetler yapacak şekilde görüldüğü olur. Birbirlerini çaprazlayan fibriller dalak ve lenf bezi amiloidozisinde görülür (16,19,23,24,25).

Klinik olarak amiloidozis sistemik bir hastalıktır. Amiloid maddenin toplandığı dokulara bağlı olarak hastalarda değişik semptomlar gösterir. Sistemik amiloidozisin bazı diğer hastalıkların seyri sırasında görülebileceği ve örneğin tüberküloz, ankilozan spondilit, rh. artrit gibi kronik infeksiyonlar veya multipl myeloma gibi immün globulin bozuklukları ile birlikte olabileceği uzun yıllardır bilinmektedir (5,18,15,19,22,23,29,34,43,56). Diğer bir grup amiloidozisli hastada etyolojik bir faktör tesbit edilemediği için amiloidozis primer veya sekonder olarak sınıflandırılmıştır. Primer amiloidozis ilk kez portekizli ailede tanımlanmıştır. (3).

Amiloid maddesi amino asit sırası ve değişik proteinler tarafından meydana gelir. Amiloidozisin klinik tipleri ve kapsadıkları proteinler Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I : Amiloidozisin klinik tipleri  
ve kapsadıkları proteinler

Klinik Tip	Kapsadığı Protein
Primer amiloidozis	AL
Multipl myeloma ile ilişkili (disproteinemi) amiloidozis	AL
Sekonder amiloidozis	AA
Heredofamilial amiloidozis	?
Yaşlılık (aging) amiloidozis	ASCA
APUD amiloidozis	?

Bir FMF vakasında fibril proteini AA olarak saptanmıştır (14,23).

Troid medüller karsinomunda tirokalsitonin kimyasal olarak belirlenmiştir (45).

Amiloid birikimi başlıca hücre dışı ve doku aralıklarına olmakla beraber, bazı hücrelerin stoplazmalarında da amiloid fibrillerinin bulunduğu elektron mikroskop çalışmalarında ortaya çıkarılmıştır. (4,11,14,15,16,25). Ayrıca amiloid birikiminin plazma hücreleri ile yakın ilişki gösterdiği bulunmuş, bazı incelemelerde amiloid fibrillerinin hücre içinde mi yoksa hücre dışında olduğu elektronmikroskopuna rağmen tesbit edilememiştir. Amiloid madde ile ilgili hücrenin sık olarak hasara uğradığı veya ölü hücre olduğu gözlenmiştir. Hücre çok iyi korunmuş dahi amiloid birikimine yakın kenarının plazma lemmasının kaybolduğu iyi bilinmektedir.



Bütün bu bulgular amiloide bir görüşün ortaya çıkmasına sebep olmuştur (15,21,42).

Biokimyasal olarak primer ve sekonder amiloidozisler arasında önemli farklar olduğu gösterilmiştir (10,14,15,19,22,26,28,29,42,45,47). Aminoasit dizisi analizleri primer amiloidin immünglobulin hafif zinciri değişken bölgesi (V bölgesi) ile aynı yapıda olduğu (AL) bunun yanında sekonder amiloidin vucutta hiçbir proteine benzerlik göstermeyen özel bir yapı gösterdiği ortaya konmuştur. (AA Proteini) Bunun yanında her iki amiloid içinde de P komponent denilen başka bir globüler proteinin varlığında saptanmıştır (22,45,54,55).

Amiloidozis ile ilişkili başka proteinlerde tanımlanmıştır. APUD amiloidozis gibi bazı nöroendokrin tümörlerle ilişkilidir ve insulin glukagon gibi polipeptit hormonlardan oluşmuştur. Tiroid medüller karsinoma bağlı olarak gelişen bir amiloidozis vakasında fibrillerin tirokalsitonine benzer aminoasit sıralaması gösterdiği saptanmıştır (22,45). Bu gözlemler başka proteinlerin amiloidin ultrastrüktürel ve diğer özelliklerini kazanmasının mümkün olabileceğini göstermektedir. AL proteini içinde hem kappa tipi hem de lamda tipi hafif zincir bulunabileceği gösterilmiştir (22,31). Bazen değişken olmayan bölgenin (C bölgesi) bir bölümünü de içerebilir. Multipl myelomanın aksine lamda tipi daha çok görülür. Amiloidin biyosentetik bir ürün olması olasıdır. Fakat önceden sentezlenmiş hafif zincirlerin proteolitik yıkım da söz konusudur (10,14,22,26).

Primer amiloidozisi olan kişilerin amiloid birikintileri aminoasit dizisi yönünden incelendiğinde kişiler arasında önemli farklar olduğu, ancak aynı kişinin değişik dokularında biriken

amiloid maddenin aynı yapıyı gösterdiği kanıtlanmıştır (25,26, 27,59). Ayrıca bu farklı amiloid maddelere karşı hayvanlarda üretilen antikorlar farklı kişilerin amiloid maddeleri ile çapraz reaksiyon vermediği halde aynı kişinin iki dokusunda birikmiş amiloid madde ile çapraz reaksiyon vermiştir. (26). Bu bulgular tıpkı multipl myeloma ve benzeri hastalıklarda olduğu gibi AL proteinin monoklonal özellik gösterdiğini ve belki de tek bir plazma hücresi klonunun proliferasyonu sonucu ortaya çıktığı düşüncesini doğurmaktadır.

Protein AA ve bunun serumdaki yandaşı olan SAA (Serum AA) sekonder amiloidozisi olan hastalardaki amiloid birikiminin temel proteindir. Protein-AA kendine özgü 76 aminoasitten oluşan dizisi ile genellikle 8.000 dalton ağırlıktadır. Bu protein insanlarda ve hayvanlarda (deneysel) amiloidozisteki amiloid proteinin % 30-80'ini oluşturur (6,19,30,42).

Protein-AA bu güne değin romatoid artrit, ankilozan spondilit, kronik osteomyelit ve tüberkülozu olan hastalardaki amiloid birikintide incelenmiş ve bu hastalıklar arasında yakın benzerlik gösterdiği saptanmıştır. (22,42).

Serum-AA (SAA) ise 80.000 Dalton ağırlığında olan bir serum proteindir. Asitler veya guanidin ile ayrışarak 12.000 Dalton ağırlığında küçük komponentlere dönüşür ki buna SAAL (SAA-light) adı verilmektedir (30,42). Çeşitli biokimyasal çalışmalarda SAAL in büyük proneinin C-Terminal parçasının oluşturduğu ve AA-protein ile aynı amino asit dizisini gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca SAAL başka bir proteinle ve özellikle albumin ile birleşerek kolayca ağrege olmaya özel bir ilgi göstermektedir.

Diğer ilginç bir bulgu ise AA proteine karşı hayvanlarda üretilen antikorların SAA ile çapraz reaksiyon vermesi, ancak SAA'ya karşı üretilen antikorun AA ile çapraz reaksiyon vermemesidir (6). Bu bulgular SAA'nın AA'nın prekürsörü olduğu kanıtlar niteliktedir. Ancak Greviç ve ark. serumdaki SAA'nın polimorfizm gösterebileceği ve yalnızca bazı SAA tiplerinin doku amiloid proteini şekline dönüştüğü var sayımını ortaya atmıştır.

SAA normal kişilerin serumunda da çok az düzeyde saptanabilmektedir. Göbek kordan kanında ortalama 59 ng/ml düzeyinde olduğu 30 yaşına kadar serum düzeyinin ortalama 50 ng/ml düzeyinde kaldığı ve 70 yaşından sonra artarak 80 yaşının üzerinde ortalama 730 ng/ml ye ulaştığı gösterilmiştir. Pulmoner tüberküloz, lenfoma karsinoma ve lösemiler, romatoid ve psöriatik artritte de SAA'nın yükseldiği saptanmıştır. (22,42,30,45). Bunun yanında da değişik endokrin hastalıklar, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda SAA seviyeleri normal sınırlarda bulunmuştur. Primer amiloidozisi olan hastalarda SAA düzeyi hafif veya orta derecede arttığı halde sekonder amiloidoziste bu artma 3 ile on katına ulaşacak ölçüde önemli olmaktadır (23,30). Ayrıca multipl myeloma bağlı amiloidoziste dokularda çökmüş olan amiloid protein AA içermediği halde bu hastalıkların % 60'ında SAA'da önemli bir artma söz konusudur. Gebelik esnasında da gebeliğin dönemi ile ilgili olarak SAA'nın arttığı bildirilmiştir.

Akut infeksiyonu, örneğin: akut tonsilliti olan 4-15 yaş grubu çocuklarda SAA'nın belirgin olarak arttığı ve infeksiyonun geçmesi halinde tekrar normal düzeye indiği saptanmıştır (42). Bu düzelme sedimantasyon hızının normale inişinden daha hızlı olmaktadır.

Bu durum SAA ölçümünün diğer akut dönem reaktanları ölçüm gibi tanı değeri olmayan ancak hastalıkların incelenmesinde kullanılabilir bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Ancak SAA artmasının amiloidozis ile ilişkisi henüz ortaya çıkarılmamıştır. Bir varsayım olarak SAA'nın serumda uzun süre yüksek kalması halinde dokulara çökerek amiloidozis oluşumuna yolaçabileceği söylenilebilir.

Primer ve sekonder amiloidozisteki ortak yapı P-komponent olarak adlandırılan 3. bir protein bulunur. Bu komponent alfa globuler yapıda ve 180.000-225.000 Dalton ağırlığındadır. P-Komponent ile aynı ultrastrüktürel ve immünolojik yapıyı gösterdiği öne sürülmüştür (45). Bu komponentin serum öncüsü olan SAP'nin kültürde fibroblastlarda sentezlendiğine dair kanıtlar vardır.

Amiloidozis patogenezi ve amiloidoziste immünitinin durumu hala açıklık kazanamamıştır. Yaşlı hayvanlar amiloidozise gençlerden daha yatkındır. İltihabi cevap ne kadar az olursa amiloidozise direnç o kadar fazla olur. Amiloidozis patogenezisinde iltihabın rolüne ilk dikkati çeken kişi Ksilevsky olmuştur. Bazı hayvanlarda spontan gelişen amiloidoziste bu güne kadar bulunan tek bir neden skorbütojenik diyetdir (45). Ancak deney hayvanlarında amiloidozis oluşturmak yönünden kazein çok etkindir. Kazein enjeksiyonu özellikle tercih edilen bir yöntemdir. Bu amaçla farelere haftanın 5 günü % 5 lik sodyum kazeinat injekte edildiğinde 6 hafta sonra amiloid geliştiği saptanmakta sonraki 5-6.ıncı hafta içinde ise farelerin % 100'ünde amiloidozis ortaya çıkmaktadır. Farelerin tümü 3 ay içerisinde dalak ve karaciğer böbrek böbreküstü bezlerinin tutulmasıyla ölmektedirler. (7,11,13,15,17, 45).

Enjeksiyondan sonraki ilk 2-3 haftada farelerde pyronilofilik, retüküler ve plasmasitoid hücrelerde proliferasyon görülmektedir. Bu döneme pre-amiloid dönem adı verilir. Daha sonra dokularda pyronilofili kaybolarak yerini amiloid alır. Çevrede ise bol miktarda PAS pozitif hücre artımı dikkati çeker. Bu dönem amiloid dönemi veya PAS dönemi olarak adlandırılır.

Deney hayvanlarında kazein ile oluşturulan amiloidi hızlandıran veya önleyen faktörlerde tanımlanmıştır. Örneğin skorbütojenik diyet ve splenektomi amiloidin birinci dönemini hızlandırmakta, bunun yanında kortizon ve nitrogen mustard birinci fazı geçirmiş olan hayvanlarda amiloid gelişimini hızlandırmaktadır. Aynı şekilde farelerin ikinci dönemde iken ışınlanması veya timektomi yapılması amiloidozis gelişmesini kolaylaştırmaktadır (40,44).

Bu kolaylaştırıcı faktörlerin tersine ürethan veya erken dönem kortizon verilmesi, antilenfosit verilmesi amiloid oluşumunu önler (40). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kazein ile beraber colchicine verilmesi hayvanlarda amiloid gelişmesini önler. Bu ilaç bu gün amiloidoziste tedavi amacı ilede kullanılmaktadır (9,12).

Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda kazein ile meydana gelen amiloidi diğer bir hayvana transfer etmek mümkün olmuştur. Bu transfer amiloidli hastanın dalak lenfositlerin diğer hayvana transferi ile sağlanılabileceği gibi dalak lenfositlerin sıvı ortama salgıladıkları dialize edilebilir bir faktör transferi yolu ilede olabilir (32).

Bütün bu bulgular amiloidozis patogeneğinde bazı immüno-  
lojik olayların rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Immün sis-  
teme yönelik araştırmalar olayın daha iyi anlaşılabilmesine ve  
bazı varsayımların ortaya atılmasına sebep olmuştur. Örneğin ka-  
zein injeksiyonu yapılan farelerde önce kazeine karşı immün tep-  
ki oluştuğu, ancak bir süre sonra hücrenel ve hümoral tepkisiz-  
lik ortaya çıktığı gözlenmiştir (11). Buna dayanılarak immünpara-  
lizin amiloid hastalığının ortaya çıkmasına sebep olduğu söylene-  
bilir. Ayrıca devamlı immün stimülasyon sonucu immün tepkisizlik  
oluşan hastalıklarda amiloidozis sıklığının araştırılması gere-  
kir (11,12).

Kronik süpürasyonlarda plazma hücreli neoplazmalarda, mul-  
tipl myeloma da ve hiperimmünize hayvanlarda amiloidozis yüksek  
oranda görüldüğü için patogeneğinde gamaglobulin metabolizma bozuk-  
luğu olabileceği düşünülmüştür. Bu görüş amiloid birikimlerinde  
gamaglobulin ve kompleman komponentlerinin gösterilmesi ile des-  
teklenmiş ve primer amiloidozis ile multipl myeloma ile ilişkili  
amiloidoziste fibrillerde hafif zincir yapısında bulunması ile  
saptanmıştır (1,22,23,26,31,45).

Schultz, deneysel amiloidoziste damar geçirgenliği de-  
ğişikliklerine dikkati çekti (6,26)

Son yıllarda önemle üzerinde durulan diğer bir varsayım  
sekonder amiloidozisi olan hastalarda T hücresi fonksiyonunun bo-  
zuk oluşu var sayımıdır. İlk kez Druet ve Janigan kazein tedavisi  
yapılan farelerin, dalaklarındaki T- bağımlı bölgelerinde T hü-  
relerin sayıca azaldığını bildirmişlerdir (12,13,21,44,45). Daha  
sonra birçok araştırmacı honograft cilt rejeksiyonu, graft-versus-



host reaksiyonu, lökosit migrasyon inhibisyon çalışmaları ve blastik transformasyon gibi parametreleri kullanarak adı geçen farelerin T hücresi fonksiyonlarını araştırmışlardır (40,44). Bütün bu araştırmalarda farelerin T hücresi fonksiyonunun önemli ölçüde bozulduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu tip farelerin (Timik helper hücre) fonksiyonunu gerektirmeyen bazı antijenlere karşı (salmonella tifosa, pnomokokkal antijenler) immün tepkilerinin artmış olarak bulunması kazein tedavisinin (Timik süperasör hücre) fonksiyonunu bozduğu şeklinde yorumlanmıştır (12,23,40). Kazein tedavisi alan farelere her gün timik hormon (öküz timozini) verilmesinin amiloidozis oluşmasını önlediği ve oluşan amiloidozisinde gerilediğinin gösterilmesi en çok destekliyen bulgulardan biridir (44,45).

Primer amiloidoziste ise monoklonal B hücresi proliferasyonun patogeneze sorumlu olan başlıca neden olduğu kesinleşmiştir. Buna supresör T hücre fonksiyonu bozukluğunu neden olduğu düşünülmektedir. Amiloidozisli farelerde B hücre mitojeni olan lipopolisakkarit ile yanıtın bozulmamış oluşu muhtemelen supressör düzeyde T hücre defektinin B hücrelerinin normal düzenleyici kontrolden kurtulmasına yolaçmakta olduğunu düşündürmüştür (12,45).

T hücre bozukluğunu SAA yükselmesinin yaptığı feedback etkisine bağılıyanlar olmuştur (6). SAA serum düzeyi ile kemik iliğine bağılı hücre grubu (M) arasında ilişki saptanmıştır (6). Benson amiloid madde birikiminin nedenini SAA sentez veya salınımının artmasından çok dolaşımdan uzaklaştırılmasının bozulmasına bağlamış ve bu bozukluk ile M hücresi sayısı arasında bir ilişki olabileceğini düşünmüştür (6,7).

Primer amiloidoziste dokularda immünglobulin hafif zincirinin birikimi olacağı düşüncesi ile Franklin ve Clerici bir varsayım olarak immünkomplekslerin lenfositleri nonspesifik olarak uyararak immünglobulin üretimini arttırmış olabileceğini ileri sürmüşlerdir (23).

Bu hastalığın oluşmasında en az üç tip hücrenin rolü olduğu kesindir. 1-B lenfositler 2-T lenfositler 3- Makrofajlar ve RES hücreleri. Bu bilgiler ışığında amiloid depolanması olayı belirgin T hücre baskılanmasına karşılık normal B hücre sistemi söz konusudur. Amiloidozisin patogenezi şekil I'de özetlenmiştir.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1982-1983 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim'in Nefroloji Bilim Dalında yapıldı, çalışma aynı kliniğe yatan ve tanılara perkütan böbrek iğne biopsis ile konulan 32 amiloidozisli hasta üzerinde yapıldı (35). Kontrol grubu olarakta da sağlıklı 20 kişiden alınan serum örnekleri kullanılmıştır.

Öz ve soy geçmişi incelenen, fizik muayenesi yapılan hastaların rutin laboratuvar incelemeleri, serum protein elektroforezi ve serum immünkompleks ve immünooglobulin düzeyleri ölçüldü.

**İMMÜNKOMPLEKS ÖLÇÜMÜ :** Immünkompleks seviyeleri Diegon ve ark (20). nin tanımladığı Polietilen glikol (PEG)-presipitasyon yöntemi kullanıldı. Bu amaç için 0,5 ml hasta serumu, 0,5 ml % 8 PEG 6000 solusyonu ile karıştırılarak + 4°C de 12 saat bırakıldı. Daha sonra eldeki karışım + 4°C de 30 dakika ve 1500 rpm de santrifüj edilerek eldilen çökeltinin üzerine % 4 PEF solusyonu eklenerek ilk kez soğuk ortamda yıkandı. Yıkanmış çözeltilinin üzerine 0,5 ml PBS (Fosfat tampon solusyonu) eklenerek 37°C de eritildi. Tampon solusyondaki partikülleri temizlemek için eldeki solusyon 1500 rpm de 20 dakika süre ile santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant, 280 lambda uzunluğunda. (ZEISS PM 2 DL Uv) spektrofotometresinde okundu. Sonuçlar için standartize edilmiş grafiğe uygulanarak, serum immünkompleks düzeyleri mg/dl cinsinden hesaplandı.

**İMMÜNKOMPLEKSLERDEKİ İMMÜNOGLOBULİN TİPİNİN SAPTANMASI:**

Bu amaçla radial immünodifüzyon tekniği uygulandı (39). Hazır plaklar (Behring Diagnostic. Hoechst Pharmaceuticals) daki çukurlara fosfat tampon solusyonu ile eritilmiş % 4'lük PEG solusyonundan üç mikrolitre kondu. İmmün globulin G ve 49 saat, immünoglobulin M için de 80 saat süre ile 37°C de bekletilerek, plak üzerinde meydana gelen presipitasyon halkasının çapı ölçülerek, standardize edilmiş grafikten değerlendirildi. ve % 4 PEG presipitasyonu içindeki immünglobulin tipleri saptandı.

**İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRME:** Her bir çalışma grubunun ortalaması ve standard sapmaları ve gruplar arasındaki önem kontrolü Data General Dasher D2 makinası ile Nova yöntemine göre yapıldı.

## B U L G U L A R

Çalışmayı oluşturan 32 böbrek amiloidli hastanın yaşları 16 ile 60 yıl olup ortalaması  $30.38 \pm 12.79$  yıldır. Hastaların 24'u erkek 8'i kadındır. Kontrol grubundaki 20 kişinin yaşları ise 18 ile 64 arasında olup ortalaması  $35.85 \pm 8.8$  yıldır (Tablo 1).

Çalışmayı oluşturan 32 böbrek amiloidli hastanın 8'i ailevi Akdeniz humması, 11'i sekonder ve 3'ü primer olarak saptandı. Geriye kalan 10 hasta bu günkü değerlendirilme bulgularına göre bir gruba sokulmadı (Nedeni belirsiz) (Tablo 1).

Otuz iki hastanın 24'ünde (% 75) ödem, 10'unda (% 31) hipotansiyon vardı. Hastaların hiç birisinde hipertansiyon tesbit edilmedi. Hastalar la ilgili böbrek fonksiyon testleri kan proteinleri ve proteinüri gr/lt tablo 1'de topluca gösterilmiştir. Bu gruptaki hastaların 15'inde (% 74,2) böbrek fonksiyon testleri normal, 10 hastada serum üre düzeyi 40-100 mg/dl arasında, 7'sinde ise serum üre düzeyleri 100 mg/dl'hin üstünde idi (Tablo 1). Ortalama proteinüri miktarı  $3,52 \pm 2,1$  gr/lt olarak saptandı. Çıkarılan proteinüri miktarı ile amiloid tipleri arasında istatistiki yönden önemli bir ilişki bulunamadı. ( $p > 0,05$ ). Hastaların serum üre seviyeleri ortalaması  $71.59 \pm 64.89$  mg/dl bulundu. Hasta grupları arasında serum üre seviyeleri istatistiki yönden anlamsız bulundu. ( $p > 0,05$ ). Ortalama serum kreatinin  $2,28 \pm 2,43$  mg/dl

bulundu. Amiloid tipleri arasında serum kreatinin düzeyleri istatistiki yönden önemli bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Hastaların ortalama kreatinin klerensi  $91.69 \pm 39.90$  ml/dk bulundu. Hasta grupları arasında kreatinin klerensi değerleri istatistiki yönden önemli bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Hasta gruplarında yapılan protein elektroforezi tablo II' de, kontrol grubunda yapılan serum protein elektroforezi tablo III' de gösterilmiştir. Hasta gruplarında ortalama albumin değeri  $\% 29.67 \pm 8.54$  bulundu ve kontrol grubuna göre ( $\% 53.0 \pm 3.97$ ) belirgin bir düşüş olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ) (Tablo IV). Hasta grupları arasında ise albumin değerleri istatistiki yönden farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ). Alfa-I değerleri ortalama  $\% 8.89 \pm 5.58$  olup normale göre ( $\% 5.43 \pm 1.12$ ) yüksek olup ailevi Akdeniz hummasına bağlı amiloidozis vakalarında belirgin artış saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo IV). Alfa-2 değerleri ortalama  $\% 25.81 \pm 10.13$  olup normale göre ( $\% 9.66 \pm 2.66$ ) yüksek saptandı. (Tablo IV). Bunun özellikle sekonder ve nedeni belli olmayan amiloidozis vakalarda arttığı gözlemlendi. Beta-globulin ortalama  $\% 17.68 \pm 4.38$  olup kontrollere göre ( $\% 13.42 \pm 2.35$ ) yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo IV). Gama globulinin ortalama değeri  $\% 18.43 \pm 5.77$  olup bu değer kontrollerde  $\% 18.48 \pm 3.96$  bulundu. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında gama-globulin düzeyleri istatistiki yönden önemli bulunmadı. ( $p > 0,05$ ) (Tablo IV).

Kontrol grubunda serum immünkompleks seviyeleri  $2.95 \pm 0.94$  mg/dl bulundu (Tablo V). Amiloidozis vakalarında ortalama serum immünkompleks düzeyleri  $9.60 \pm 4.10$  mg/dl bulundu (Tablo V). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiki olarak önemli bulundu (Tablo VI). Otuz iki vakanın 8'ini oluşturan ailevi Akdeniz hummasına

bağlı amiloidozis vakasının 6'sında (% 75), 11'ini oluşturan sekonder amiloidozisinin 8'inde, (% 72,2) nedeni belirlenemiyen 10 vakanın 8'inde ( 80) ve üç primer amiloidozisin 3'ünde (% 100) immünkompleks seviyeleri yüksek bulundu. (Tablo VII). Ailevi Akdeniz hummasına bağlı amiloidozis vakalarında ortalama serum immünkompleks düzeyleri  $10.11 \pm 5.15$  mg/dl, nedeni belli olamayan grupta ortalama  $8,58 \pm 3.52$  mg/dl, primer amiloidozislilerde ortalama  $9.77 \pm 1,10$  mg/dl bulundu (Tablo VIII). Tüm gruplar arasında serum immünkompleks seviyeleri istatistikî yönden anlamsız bulundu. ( $p > 0,05$ ).

Üre seviyeleri normal olan 16 amiloidozis vakasında ortalama serum immünkompleks düzeyleri  $9.80 \pm 3.95$  mg/dl, üre seviyeleri orta derecede yüksek olan 9 vakada ortalama serum immünkompleks düzeyleri  $9.85 \pm 4.25$  mg/dl, ağır üre yüksekliği olan 7 vakada ise serum immünkompleks düzeyleri ortalama  $9.60 \pm 4.10$  mg/dl bulundu (Tablo IX). Bu iki seride bulunan değerler karşılaştırıldığında istatistikî yönden bir ayrılık görülmedi ( $p > 0,05$ ).

İmmünkomplekslerdeki immünooglobulin tayininde 10 hastada IgM (% 31), 9 hastada Ig G (% 28 ) saptandı.

TABLO - I : BÖBREK AMILOİDOZİSLİ 32 VAKANIN ETYOLOJİK SINIFLANDIRMASI

VAKA No	Prot No	Adı Soyadı	Yaş ve Cins	Nedeni	Ödem	Kan B mm Hg	Üre mg/dl	Kreatinin Kr. Klir mg/dl	Proteinüri g/lt/gr
1-1138		H.Ş	24 E	Sekonder	+	110/70	22	1.1	130
2-190		M.B	38 E	FMF	-	120/80	34	0.5	126
3-868		B.A	17 K	Sekonder	+	110/80	240	8.6	45
4-341		M.Ç	60 E	Primer	+	120/80	252	14.2	10
5-54		M.A	27 E	?	-	100/80	102	4.7	73
6-773		M.S	21 E	Sekonder	+	130/70	33	1.1	124
7-1276		N.Ö	16 K	FMF	+	100/60	62	1.2	90
8-1230		H.D	36 E	?	+	100/70	59	2	100
9-1510		H.K	27 E	?	-	110/70	36	1.5	80
10-1939		S.D	32 E	Sekonder	+	85/60	39	0.5	120
11-1100		N.D.	16 E	FMF	+	100/80	20	0.5	120
12-396		G.A	32 K	FMF	+	100/80	25	0.9	125
13-149		A.A	18 K	Sekonder	+	100/70	60	1.7	90
14-297		A.T	21 E	?	+	105/40	34	0.8	135
15-478		T.Ö	25 E	FMF	-	130/80	25	0.5	80
16-675		G.K	21 K	FMF	+	1140/100	20	0.4	120
17-884		N.T.	47 E	Sekonder	+	6090/60	56	1.2	90
18-1574		Ö.G	49 E	Sekonder	+	105/85	84	3.7	75
19-916		A.T	32 E	Primer	+	120/85	26	0.7	100
20-159		E.K	26 K	FMF	+	110/70	82	6.4	30
21-319		N.K	20 K	FMF	+	120/80	62	1.2	86
22-187		E.A	49 E	Primer	+	110/80	88	3.5	72

TABLO - I : BÖBREK AMİLOİDOZİSLİ 32 VAKANIN ETYOLOJİK SINIFLANDIRMASI

VAKA No	Prot No	Adı Soyadı	Yaş ve Cins	Nedeni	Ödem	Kan B mm Hg	Üre mg/dl	Kreatinin mg/dl	Kr. Klir ml/dk	Proteinüri lt/gm
23-68		H.B	60 E	Sekonder	+	100/60	74	2.1	60	2
24-16		H.T	30 E	Sekonder	-	140/90	157	4.4	35	3
25-1079		D.Y	28 E	Sekonder	+	110/80	148	2.5	94	8
26-1211		Ş.D	39 E	?	+	110/70	156	4	30	4
27-375		N.S	32 K	?	+	70/50	20	0.5	140	2
28-322		Y.İ	17 E	?	+	120/80	30	1	120	3
29-385		H.Y	20 E	?	-	120/60	162	5.0	25	2
30-1519		G.U	20 E	?	-	110/80	35	0.7	135	2
31-1396		A.T	19 E	?	-	110/70	46	3.6	80	5
32-97		M.B	21 E	Sekonder	+	120/60	24	0.5	147	1.5

**TABLO II : BÖBREK AMİLOİDOZİSLİ 32 HASTANIN PROTEİN ELEKTROFEREZİ ve SERUM İMMÜN KOMPLEKS DÜZEYLERİ**

VAKA	Alfa-1	Alfa-2	Beta	Gama	İmmün	İmmün kompleksi	
No	Albumin	Globulin	Globulin	Globulin	Kompleks	oluşturan Ig	
1	20	6.3	27.8	19.6	16.3	2.5	-
2	27.7	18.8	21.2	17.6	14.2	10.2	Ig M
3	25	12.6	20.6	19.8	23	11.0	Ig M
4	26.7	8.1	20	12.9	32	10.4	Ig M
5	11.4	3.8	54.2	22.1	8.5	3.0	-
6	9	2.3	47.7	21.8	19.5	17.2	Ig G
7	29.2	15.3	30.4	16.8	10.3	12.5	Ig M
8	33.9	14.3	24.3	27.8	9.7	12.2	-
9	28.1	10.8	34	14	17.2	11.0	Ig M
10	26.3	5.6	19.7	15.6	31.8	15.2	Ig G
11	40.6	10.4	14.2	18	18.2	4.0	Ig M
12	38.2	12.3	15.9	16.3	20.7	12.2	Ig M
13	20.8	10.2	32.8	16	19.2	14.8	-
14	35	8	28	20	12.3	7.0	Ig M
15	37.3	7.2	17.2	21	21	10.4	-
16	26	7.5	23.8	24.7	18	10.0	Ig M
17	30	8	22.2	18	20.3	10.6	-
18	27.3	4.9	26.8	20.5	20.5	4.0	Ig M
19	43	4.8	17.4	17	12.4	10.4	-
20	28	4	22.6	25.3	20.4	14.4	-
21	30.7	3.3	30.7	14.4	20.9	12.0	-
22	31	6	14.8	12.5	35.7	20.0	Ig G
23	42.8	5.6	11.8	14.3	25.5	8.5	-
24	34.3	11.2	17.9	9.6	7	3.0	Ig G
25	38.2	23.5	18.3	10.4	12.4	11.0	-
26	18.6	4.5	34.7	20.6	21.6	12.4	Ig G
27	34.2	51.1	17.7	18.9	24.1	7.8	Ig G
28	36.1	3.3	20.5	22.8	17.3	3.6	-
28	28.2	23.5	18.3	10.4	12.4	6.8	Ig G
30	33.3	5.6	34.3	16.2	10.6	9.6	Ig G
31	20	5.6	43.7	18.6	12.1	8	Ig G
32	19.8	7.5	37.8	15.4	18.5	12.4	Ig G
Orta- lama	% 29,67	%8,89	%25,81	%17,68	%18,43	%9,60	
St.	± 8,54	±5,58	±10,13	±14,38	± 5,77	±4,10	



TABLO III: KONTROL GRUBUNDA PROTEİN ELEKTROFOREZİ ve SERUM İMMÜNKOMPLEKS DÜZEYLERİ

AKA No	ALBUMİN	Alfa-1 globulin	Alfa-2 globulin	Beta globulin	Gama globulin	Serum immün kompleks düzeyleri mg/dl
1	60.2	4.0	6.2	16.9	12.7	2.6
2	50.9	5.5	15.2	13.7	14.4	1.4
3	51.7	4.6	10.4	10.7	22.6	1.6
4	52.9	7.7	8.3	13.6	17.5	3.2
5	50.9	4.7	12.3	14.8	17.3	1.8
6	52.9	7.7	8.3	13.6	17.5	3.2
7	57.8	6.2	7.9	15.4	13.6	4.2
8	51.1	6.2	7.9	11.1	19.7	4.2
9	48.8	5.9	11.4	13.7	21.0	3.4
10	54.8	6.7	12.8	15.4	10.3	3.6
11	50.8	6.2	9.5	11.2	22.3	3.0
12	55.8	4.7	7.2	8.4	23.9	1.4
13	62.4	3.8	7.2	10.4	16.2	3.0
14	48.5	4.7	14.3	17.8	14.3	3.2
15	45.2	6.1	12.9	16.1	19.7	2.0
16	42.2	4.5	8.3	12.6	23.2	3.0
17	51.8	4.4	9.6	12.1	22.0	2.6
18	53.2	5.0	5.2	12.8	21.1	4.0
19	52.8	4.8	7.7	12.4	22.8	2.6
20	55.3	5.2	8.3	14.8	17.6	2.8
rt.	53.0±3.97	5.43±1.12	9.66±2.66	13.42±2.35	18.48±2.35	2.94±0.94

TABLO - IV: HASTA VE NORMAL GRUBUN SERUM PROTEİN ELEKTROFOREZİ DEĞERLERİNİN ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

VAKA	SERUM PROTEİN ELEKTROFOREZİ (%)				
	Albumin	Alfa - 1 Globulin	Alfa - 2 Globulin	Beta Globulin	Gama Globulin
Hasta n = 32	29.67 ± 8.54	8.89 ± 5.58	25.81 ± 10.13	17.68 ± 4.38	18.43 ± 5.77
KONTROL n = 20	53.0 ± 3.97	5.43 ± 1.12	5.66 ± 2.66	13.42 ± 2.35	18.48 ± 3.96
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05

TABLO VII: AMILOİDOZİS VAKALARIN SERUM İMMÜNKOMPLEKS DÜZEYİ

AMILOİDOZİS TİPİ	SERUM İMMÜNKOMPLEKS DEĞERİ YÜKSEK		SERUM İMMÜNKOMPLEKS DEĞERİ NORMAL		TOPLAM
	SAYISI	YÜZDESİ	SAYISI	YÜZDESİ	
EMF	6	% 75.0	2	% 25.0	8
SEKONDER	8	% 72.7	3	% 27.3	11
NEDENİ BELLİ OLMAYAN	8	% 80.0	2	% 20	10
PRİMER	3	% 100	-	-	3
TOPLAM	25	% 78.1	7	% 21.9	32

TABLO - VIII: AMILOİD TİPLERİNDEKİ ORTALAMA SERUM İMMÜNKOMPLEKS  
DÜZEYİ

AMILOİDOZ TİPİ	VAKA	ORTALAMA SERUM İMMÜN KOMPLEKS DÜZEYİ
EMF	8	10,11± 4,27
SEKONDER	11	10,11± 5,15
NEDENİ BELLİ OLMAYAN	10	8,58± 3,52
PRİMER	3	9,77 1,10

**TABLO- IX.: AMİLİDOZ VAKALARINDA BULUNAN SERUM İMMÜN KOMPLEKS DEĞERİ İLE SERUM ÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

ÜRE mg/dl	VAKA SAYISI	ORTALAMA İMMÜN KOMPLEKS DÜZEYİ mg/dl
0-50	16	9.80 ± 3.95
40-100	9	9.85 ± 4.25
> 100	7	8.16 ± 3.80
TOPLAM	32	9.60 ± 4.10

## TARTIŞMA

Amiloidozis, uzun yıllardan beri bilinmesine rağmen bu güne dek patogenezi hakkında kesin bir fikir birliği oluşmamıştır (3,4,5,6,7,10,13,14,41,50). Amiloidozisin ilk sınıflandırılması primer ve sekonder olarak yapılmasına rağmen, sonraki yıllarda ailevi ve genetik ile yaşlılığa bağlı amiloid tipleri gibi çeşitli tipler ortaya konulmuştur (3,8,15,34,36,43,48,49). Uzun yıllardan beri gerek boyama özelliklerine dayanılarak, gerekse elektronmikroskopik görünüşüne göre de primer, sekonder ve öbür tip amiloidlerin arasında farklılığın olup olmadığı, eğer farklılık varsa amiloid tiplerinin sınıflandırılmasında işe yarayıp yaramıyacağı tartışma konusudur (2,3,8,9,10,15,16,17,19,23,24,25,27,28,28,41,43,49,50,51,52,53,56).

Son yıllarda bir grup araştırmacı amiloidozisin bazı türlerinin veya tümünün organizmada bir immünolojik bozukluk sonucu oluşabileceği görüşünü öne sürmüştür (2,3,7,10,11,13,21,25). Bu amaçla bugüne kadar çeşitli yöntemler kullanılmasına rağmen amiloid tipleri arasındaki farklılığın gösterecek kesin bir sonuca varılamamıştır.

Bu tür çalışmalardan birisi de amiloidozisli vakaların serumunda immünkompleks bulunup bulunmadığını araştırmaya yönelik olanlardır. .Akoğlu ve ark. (2) yapmış olduğu immünkompleks çalışmasında değişik oranlarda serum immünkompleks düzeyleri bulmuşlardır.

Sekiz immünoşitik (primer) amiloidozisin 3'ünde (% 25), sekonder amiloidozisli 6 vakanın tümünde (9/100), ailevi Akdeniz hummasına bağlı amiloidozisli 2 vakanın 9'unda (81,8) müşbet bulmuşlardır.

Bu sonuca göre primer amiloidoziste serum immünkomplekslerin düşük oranda bulunduğu ve tanıda yardımcı olabileceği görüőü akla gelmektedir. Öbür yandan yapılan çalışmada ise primer amiloidozisli vakaların % 100'ünde, sekonder amiloidozis de % 73'ünde, ailevi Akdeniz hummasına bağlı gelişen amiloidozis vakalarının % 75'inde herhangi bir gruba sokulmayan vakaların % 80'inde immünkompleks seviyeleri yüksek bulunmuştur (Tablo VII). Böylece serum immünkompleks değerlerinin ölçülmesi ile amiloid tiplerinin tayininin mümkün olamayacağı ortaya çıkmaktadır.

Vaka sayılarının az olmasına rağmen belirgin bir farklılığın olmaması bundan sonraki yapılacak çalışmalara yön vermesi açısından da faydalı olacağı kanısındayız.

Ayrıca bu çalışmada başkaları tarafından yapılmayan serum üre düzeyleri ile incelenen serum immünkompleks değerleri arasında karşılaştırma yapılmıştır. Gerek böbrek fonksiyonları normal, gerekse böbrek yetmezliği olan vakalarda bulunan (Tablo IX) değerler karşılaştırıldığında istatistikî yönden anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Bu çalışmada kontrol grubu ile amiloidli hastalarda yapılan serum protein elektroforezi bulguları karşılaştırılmıştır. Serum albumin, alfa-1, alfa-2 ve beta globulin değerleri ilk kontrol grupları arasında istatistikî yönden anlamlı ayrıcalıklar tespit edil-

miştir (Tablo-IV). Tüm amiloidozis vakalarında serum albumini düşük alfa-1, globulin, alfa-2 globulin ve beta globulin yüksek bulunmuştur. Bununla beraber hasta ve kontrol gruplarının gamma globulinleri karşılaştırıldığında ikisi arasında istatistikî yönden anlamlı bir ayrıcalık gösterilmemiştir. ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubunda % 18,48 olan gamaglobulin değeri ilginç olarak hasta grubunda % 18,43 olarak bulunmuştur (Tablo IV). Bu sonuçlarla imiloidozisin nedenlerini tesbit etmede önemli bir ipucu olduğu ve yararlı olacağı kanısındayız.

Önceki yapılan bir çalışmada her üç amiloidozis tipinde de Ig G ve Ig M'in saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada ise immün globulin tayin edilebilen 19 hastanın % 31'inde Ig M % 28'inde de Ig G tesbit edilmiştir. Bulduğumuz bu sonuç daha önce bildirilenlere benzerlik göstermektedir.

Hastaların genel durumları, kan basıncı değerleri ve kan değer büyüklüğü ile serum immünkompleks seviyeleri yüksek olan ve olmayan vakaların arasında da istatistikî yönden önemli bir ayrıcalık tesbit edilememiştir.

Amiloidli hastaların tiplerine göre sınıflandırılması yapılırken bazı vakaların herhangi bir gruba dahil edilemediği ortaya çıkmıştır. Bu çalışmaya dayanılarak bu vakaların bilinen grupların hangisine dahil edilebileceği açısından serum immünkompleks değerleri de yardımcı olmamaktadır (tablo VIII). Ayrıca hastalığın prognozunu tayininde de bulunan serum immünkompleks değerlerinin yüksek veya düşük olması herhangi bir ipucu varmediği görülmüştür.

Ö Z E T

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında yatarak tedavi gören ve amiloidozis tanılarını perkütan böbrek iğne biopsisi ile konulan 32 vaka ile herhangi bir hastalığı olmayan 20 kişi üzerinde yapılmıştır.

Otuz iki böbrek amiloidozisi hastasının 3'ü primer, 11'i sekonder 8'i ailevi Akdeniz hummasına bağlı, 10'u nedeni belli olmayan vaka gruplarına ayrılmıştır. Otuz iki vakanın % 78,1'inde serum immüno kompleks seviyesi yüksektir. Amiloidozis tipleri arasındaki olumluluk yüzdesi bu değere yakın olup total vaka grubu ile aralarında istatistikî yönden fark bulunmamıştır.

Amiloidozisli vakalarda bulunan serum immüno kompleks değerleri ile amiloidozise sebep olan faktörleri ayırtetmede yararlı olamayacağı kanısı ortaya çıkmıştır.



KAYNAKLAR

- 1- Abruzzo JL: Amyloidosis. A study of its pathogenesis and role humoral immunity. Artr Rheum 14: 451, 1971
- 2- Akoğlu et all. Circulating Immune Complexes in Systemic amyloidosis. Clin. Immuno Immunopath 20: 321, 1981
- 3- Andrade, C.: A peculiar form of pheripheral neuropathy Familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the periferal nerves. Brain 75: 408, 1952
- 4- Bailey, C.T.: The production of amyloid disease and chronic nephritis in rabbits by repeated intravenous injections of living colon bacilli. J Exp Med 23: 773, 1916
- 5- Bell, E.T.: Amyloid disease of kidneys. Amer J Path 9: 185, 1933
- 6- Benson D.M, Aldo-Benson MA, Shirahama T, Dorec Y. Cohen AS: Supression of in vitro antibody response by a serum factor (SAA) in experimentally induced amyloidosis, J Exp Med 142: 236, 1975
- 7- Benson MD, Scheinberg MA, Shirahama T: Kinetics of serum amyloid protein A in casein induced murine amyloidosis. J Clin Invest 59: 142, 1977.
- 8- Bergman, F. and Warmenius, S.: Familial periretuceler amyloidosis in a Swedish family. Amer J. Med 45: 601, 1968

- 9- Braunstein, H. and Bruerger, L.: A study of the histochemical and staining characteristics of amyloid. Amer J path 35:791, 1969.
- 10- Cathcart ES: Immunoglobulins and amyloidosis. Amer J Med 52: 83, 1972.
- 11- Cathcart ES, Mullarkey M. Cohen AS: Amiloidosis. An expression of immunological tolerance. Lancet 2: 639, 1970.
- 12- Cathcart ES, Mullarkey M. Cohen AS: Cellular immunity induced amyloidosis. Immunology 20: 1001, 1971.
- 13- Clerici E. Garlotta G, Porta C, Bigi G, Pessina A, Villa ML.: Immunological aspects of amyloidosis. Israel J Med Science 9: 881, 1973.
- 14- Cohen AS, Cathcart ES: Amiloidosis and immunglobulins. Adv Internal Med 19: 41, 1974
- 15- Cohen, S.A., Cathcart, E.S. and Skinner, M.: Amyloidosis Current trends in its investigation, Arthritis 21(1) 153, 1978
- 16- Cohen, A.S. and Calkins, E.: Elektron microscopic observations and fibrous component in amyloid of livers origine. Nature 183: 1202, 1959
- 17- Cohen, A.S. and Calkins, E.: A study of the fine structure of the kidney in casein-induced amyloidosis in rabbits. J Exp Med 112: 479, 1960
- 18- Cohen, A.S., Frensdorff, A., Lamprecht, S. and Calkins, E.: A study of the fini structure of the amyloid associated with familial Mediterranean fever Amer. J Path 41: 567, 1962

- 19- Dahlin, D.C.: Classification and general aspects of amyloidosis. Med Clin N Amer 34: 1107, 1950
- 20- Digeon, M., Laver, M., Riza, J.: Detection of circulating immune complex in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. J. Immunol Methods. 16 (1977) 165
- 21- Edward C.F.: Immunopathology of the amyloid disease. Hospital Practice 70-76, 1980
- 22- Franklin EC, Calkins E: Amyloidosis. Samter M (ed): Immunological Diseases. 3. baskı, USA: Little Brown and Co (Inc.), 1978, 2. cilt
- 23- Franklin EC, Clerici E: Amyloid. Progress in Amyloid 11 4: 381, 1974.
- 24- Freida L.C., William, B.K.: Nonamyloid green birefringence following Congo red staining. Arch Lab Med 104: 333, 1980
- 25- Glenner, G.. and Bladen, H.A.: Purification and reconstitution of the periodic fibril and unit structure of human amyloid Science 154: 271, 1966
- 26- Glenner GG, Evin D, Terry WD: The immunoglobulin origin of amyloid. Amer J Med 52: 141, 1972.
- 27- Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis. The Beta fibriloses. Parts I-II. New England J Med 302: 1283, 1980.
- 29- Gunnar Husb-: A chemical classification of amyloid. Scand J. Rheumatology 9: 60, 1980.
- 29- Heller, H., Missmahl, H.P., Sohar, E. and Gafni, J.: Amyloidosis: Its differentiation into periretuculin and peri collagen types. J Path Bact 88: 15, 1964

- 30- Hijmans, W., Jean, D.: Levels of the serum amyloid A protein (SAA) in normal persons of different age groups. Clin Exp Immunol 35: 96, 1979.
- 31- Isershy C, Ein D, Page DL, Harada M, Glenner. GG: Immunochemical cross reaction of human amyloid proteins with immunoglobulin light chains. J Immunol 108: 486,1972.
- 32- Keizman F, Reimen A. Sohar E. Gafni J: Amyloid accelerating factor. Acta Pathol Microbiol Scand (C) Section A 80 (Suppl.) 233, 172, 1972..
- 33- Marhaug, G. and Husby, G.: Characterization of human amyloid-related protein SAA as a polymorphic protein: Association with albumin and prealbumin in serum. Clin Exp Immunol, 45: 97, 1981.
- 34- Osserman, E.F. and Takutsuki, K.: Plasma cell myeloma II Clinical aspects. New Eng J Med 261: 1006, 1956.
- 35- Özdemir ,A.İ.: Perkütan böbrek biopsisi tekniği A.Ü.Tıp Fak. Mec. 17: 650, 1964.
- 36- Özdemir, A.İ. and Sökman, C.: Familial Mediterranean fever among the Turkish people. Amer J Gastroent. 51: 311, 1969
- 37- Özdemir A. İlhan.: Renal amyloidosis in Turkey: Review of 150 cases. J. Ankara Med. Sch. 1: (4): 269, 1979.
- 38- Özdemir A.İ.: Böbrek hastalıklarının Türkiye'deki durum ve coğrafi dağılışı. (144 olguda yapılan 1280 biopsinin sonuçları. A.Ü. Tıp Fak. Mec. 33: 465, 1980.

- 39- Quantitative determination of plasma proteins by radial immunodiffusion. Behring Diagnostics, Hoechst Pharmaceuticals.
- 40- Ranlov P: The role of thymus in experimental mouse amyloidosis. Acta Pathol Microbiol Scand (C) 67: 42, 1966
- 41- Reimann, H.A., Koucky, R.F. and Eklund, C.M.,: Primary amyloidosis limited to tissue of mesodermal origin, Amer J. Path 11: 977, 1935.
- 42- Rosental JC, Franklin EC: Variation with age and disease of an amyloid A-protein related serum component. J Clin Invest 55: 746, 1975.
- 43- Rukavina, J.G., Block, W.D., Jackson, C.E., Falls, H.F., Carey, J.H. and Curtis, A.C.: Primary systemic amyloidosis: A review and an experimental, genetic, and clinical study of 29 cases with particular emphasis on the familial form. Medicine (Balt.) 35: 239, 1965.
- 44- Scheinberg ES, Goldstein, AL, Cathcart ES: Thymosin restores T cell function and reduces the incidence of amyloid disease in casein treated mice. J. Immunol 116: 156, 1976.
- 45- Scheinberg MA, Wohlgethan JR, Cathcart ES: Humoral and cellular aspects of amyloid disease. Prog Allergy 27: 250, 1980
- 46- Schults, R.T., Calkins, E., Milgrom, F. and Witebsky, EQ : Association of gamma globulin with amyloid. Amer J Path 48: 1, 1966.
- 47- Silverman, S.L., Cathcart, E.S., Skinner, M. and Cohen, A.S.: The degradation of serum amyloid A protein by activated polymorphonuclear leucocytes: participation of granulocytic elastase. Immunology 46: 737, 1982.

- 48- Sökmen, C. and Özdemir, A.İ.: The spectrum of renal disease found by kidney biopsy in Turkey, *Ann Intern Med.* 67: 603, 1976.
- 49 Symmers, W. St.C.: Primary amyloidosis: A review *J Clin Path* 9: 187, 1965.
- 50- Thompson, S.W., Geil, R.G. and Tamanaka, H.S.: A histochemical study of the protein nature of amyloid. *Amer J Path* 38: 737, 1961.
- 51- Tsuranobu, S., Alan, S.C.: High-resolution elektron microscopic analysis of the amyloid fibril. *Cell Biol* 33: 679, 1976.
- 52- Vassar, P.S. and Culling, C.F.A.: Fluorescent stains with special reference to amyloid and connective tissues. *Arch Path (Chicago)* 68: 487, 1959.
- 53- Vazquez, J.J. and Dixon, F.J.: Immunohistochemical analysis of amyloid by the fluorescence technique, *J Exp Med* 104: 727, 1956.
- 54- Waalen K: The primary structure of amyloid fibril protein AA in endotoxin induced amyloidosis of the mink. *Eu j Biochem* 104: 407, 1980.
- 55- Waalen K: The primary structure of amyloid fibril protein AA in endotoxin induced amyloidosis of the mink *Eur J Biochem* 104: 407, 1980.
- 56- Waldenström, H.: Formation and disappearance of amyloid in man. *Acta Chir Scand* 63: 479, 1982.