

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI KÜRSÜSÜ
Prof. Dr. A. İLHAN ÖZDEMİR

BÖBREK AMİLOİDOZİSİNDE
SERUM ALFA – 1 – ANTİTRİPSİN
VE
İMMÜNOGLOBULİN DÜZEYLERİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. N. Faruk AYKAN

ANKARA – 1981

TEŐEKKÜR

YetiŐmemde büyük emekleri olan, baŐta İç Hastalıklar
Krs BaŐkanı ve tezalıŐmalarımda bana yol göstererek
yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. A. İlhan ÖZDEMİR
olmak üzere tüm hocalarıma teŐekkürü bir borç bilirim.

Dr. Nuri Faruk Aykan

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	11
BULGULAR.....	13
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	25
ÖZET.....	30
KAYNAKLAR.....	32

GİRİŞ ve AMAÇ

Organizmada ana proteaz inhibitörü olan (4,44,56,62,68) Alfa-1-Antitripsin (A-1-AT) enzimi eksikliğinin herediter akciğer anfizemi (30,37), juvenil karaciğer sirozu (58) ve prematüre çocuklarda solunum bunalımı sendromu (respiratory distress syndrome) (20) ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak A-1-AT'in serumda yükseldiği durumlar konusunda çok az çalışma yapılmıştır. Gerçekte A-1-AT çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda artmaktadır, östrojen preparatlarının tedavisi ve kontraseptif amaçla kullanımında, hamilelikte, bazı neoplastik hastalıklar ve tifo aşısından sonra serumda, kortizon tedavisi sırasında idrarda, doğumdan sonraki ilk günlerde anne sütünde A-1-AT düzeyi yüksek bulunmaktadır (10,38).

Adinolfi ve arkadaşlarının (1) A-1-AT'i akut faz proteini olarak belirlemelerinden sonra yapılan çalışmalar A-1-AT'in gerek infeksiyöz, gerekse başka kaynaklı kronik inflamasyonların temizlenmesi sırasında da normal parankimi koruyucu bir globulin olarak arttığını göstermiştir (14,16). Özellikle lepromatöz lepra gibi çok uzun süreli bir infeksiyon hastalığında, tüberkülozun çeşitli organ lokalizasyonlarında ve sarkidodozda saptanan yüksek A-1-AT düzeyleri (14,15), bu globulinin artmasının yalnız akut olaylara özgü olmadığını gösteren kanıtlardır.

Literatürde, böbrek hastalıklarında serum A-1-AT düzeyine yönelik araştırmalar henüz oldukça azdır. Sharp ve arkadaşları (59) ailevi kistik karaciğer ve böbrek hastalığında serum A-1-AT düzeyini normal, ya da yüksek bulmuşlar, Moroz ve arkadaşları (43) ise membranoproliferatif glomerülonefritli üç olguda A-1-AT eksikliği bildirmişlerdir. Bilgimiz içinde serum A-1-AT düzeyi böbrek amiloidozisinde incelenmemiştir.

Ülkemizde, böbrek iğne biyopsisinin günlük tanı yöntemi olarak uygulanmaya başlanması ile böbrek amiloidozisi beklenmedik oranda yüksek bulunmuş (49, 52, 54, 61), ve yurdu-muzda görülen tüm böbrek hastalıkları arasında ilk sırada yer aldığı saptanmıştır (50). Bu durum bazı çalışmaların yapılabilme olasılığını da beraberinde getirmiştir. Bu nedenle ve yukarıda açıklandığı gibi birer ikincil amiloidozis nedeni olabilen tüberküloz ve leprada (8, 45) yüksek A-1-AT düzeylerinin saptanmış olması dolayısıyla böbrek amiloidozisinde bu enzim düzeyinde ne gibi değişikliklerin olduğunu saptamak amacıyla bu çalışmanın yapılmasına karar verildi. Bu arada, gerek daha önce benzeri olgularda yapılmış olan immünolojik çalışmalarda (5, 9, 48, 53) elde edilmiş olan bulgularla karşılaştırmak, gerekse A-1-AT düzeyindeki değişikliklerle ilişkisini araştırmak bakımından serum major immünoglobulin (immünoglobulin G, A ve M) düzeylerinin ölçümü de kararlaştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Amiloidozis, yüz yılı aşkın bir süredir klinik ve patolojik bir antite olarak tanınmasına karşın (45), amiloid maddesinin oluşum mekanizması bugün için hâlâ gizemini korumaktadır. Son yıllarda bu alanda yapılan çalışmalar amiloidoz patogenezinde immünolojik olayların rolünü ön plana getirmiştir.

Glennner ve arkadaşları (26), amiloidoz patogenezinin aşağıdaki teori ile açıklamaya çalışmaktadırlar. Antijen - Antikor kompleksleri, immünglobulinler veya serbest hafif zincirin polipeptid dizileri fagositler tarafından endositoz ile yutulduktan sonra lizozomlar içinde proteolitik sindirime uğrar. Oluşan polipeptid agregatları hücre dışına atılarak ekstrasellüler fibrilleri yapar. Elektron mikroskopta amiloid birikintileri ile fagositlerin komşuluğu ve intralizozomal fibrillerin gösterilmesi bu teoriye morfolojik destek kazandırır (70).

Teilum (64) ve Christensen'in (11) çalışmalarına dayanılarak ileri sürülen, amiloid maddesinin hücre içerisinde oluştuğu hipotezi, Osserman (47), Barth (5) ve Glennner'in (26) çalışmalarıyla büyük ölçüde desteklenmiştir (34). Teilum, deneysel amiloidozis oluşumunun iki evrede olduğunu göstermiştir (34,64):

a) Başlangıç evresinde, ilk amiloid depoları görülmeyen önce, karaciğer, lenfatik ganglionlar ve dalağın RES hücreleri ile plazmositlerde belirgin bir artış gözlenir. Bu hücrelerin sitoplazmaları pironinofil granülasyonlar içerirler; bu, artmış RNA sentezinin işaretidir. Buna paralel olarak fagositoz yeteneğinde artma, özellikle gama globulinlere ait olmak üzere serum globulinlerinde artış gözlenir.

b) İkinci evre amiloid depolarının ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Bu dönemde, önceki evrede görülen hücre proliferasyonunda bir duraklama, gama globulinlerin düzeyinde düşme ve serum kompleman seviyesinde geçici bir azalma kenetlenmesini gösterir.

Bazı sekonder ve ailevi amiloidoz olguları ile maymun, ördek ve kobayların deneysel amiloidozunda amiloid fibrillerinin yapısında, immüoglobulinler ile ilişkisi olmayan bir protein bulunmuştur. Amiloid A fibril proteini adı verilen bu proteine karşı hazırlanan antiserum ile normallerin % 7'inde, sekonder amiloidoz ile ilişkili hastalıklara tutulmuş olguların da % 50-80'inde kanda dolaşan protein yapısında bir bileşen saptanmıştır. Serum amiloid A fibril proteini ile ilişkili protein (SAA) adı verilen bu protein akut faz reaktan bir proteindir (27,60) Gebelikte ve akut infeksiyonlarda tıpkı A-1-AT gibi akut evre tepkicisi olarak arttığı gibi (27), amiloidoz, kanser, romatoid artrit, multipl myelom, makroglobulinemi, lenfoma ve birçok kronik hastalıklarda da artar (45). SAA'nın, amiloid A fibril proteininin öncüsü olması olasıdır (17).

Alfa-1-Antitripsin

İnsan ve hayvan serumlarının proteaz inhibe edici etkisi (antiproteolitik aktivite) hemen hemen bir yüzyıldır bilinmektedir (62). İnsan serumunda en yüksek konsantrasyonda bulunan proteaz inhibitörleri alfa-1-antitripsin (A-1-AT) ve alfa-2-makroglobulin olup serumun total proteaz inhibe edici aktivitesinin % 90'ı A-1-AT'e aittir (4,30,32,39,44,56,68). Diğer proteaz inhibitörleri olan alfa-1-antikimotripsin, inter-alfa-tripsin inhibitörü ve C₁-inaktivatörü serumda çok düşük konsantrasyonda bulduklarından etkilerinin A-1-AT ve alfa-2-makroglobulin ile karşılaştırılmayacak kadar az olduğuna inanılmaktadır (14,39).

Alfa-1-Antitripsin, karaciğerde sentez edilen, düşük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı 45.000 - 60.000 dalton arasında bildirilmiştir (10,33,62). Karbonhidrat komponenti molekülün % 7.8 - 12.4'ünü oluşturur ve galaktoz, mannoz, fukoz, asetil heksozamin ve sialik asit içerir (62). Tek polipeptid zincirinden oluşmuş olan protein kısmı bir özellik göstermemektedir (10). Saflaştırma sırasında pozitif yük kaybetme ve "dimer"ler oluşturma eğilimi göstermesi, yüksek ısıda ve düşük pH'da inaktivasyona uğraması nedeni ile molekül yapısı kesin olarak anlaşılamamıştır (36,62).

Serumda ana tripsin inhibitörü olan A-1-AT, tripsinin yanısıra kimotripsin, plazmin, trombin, kollagenaz, elastaz, hyalüronidaz, kallikrein, çeşitli bakteriyel ve lökositik proteazlar gibi pek çok proteolitik enzimi inhibe veya nötralle etme yeteneğine sahiptir (3,12,28,33,39,46). Ayrıca son olarak A-1-AT'in güçlü bir renin inhibitörü olduğu da bildirilmiştir (57).

Proteaz inhibitörlerinin fizyolojik görevleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak genel olarak, çeşitli proteolitik enzimler üzerindeki inhibe edici etkileri ile normal koşullarda dokuları proteolitik harabiyetten korudukları kabul edilmektedir. Çeşitli inflamatuvar olayların akut evrelerinde, doku yaralanmaları ve stres durumlarında serum konsantrasyonları önemli ölçüde arttığı için "akut faz reaktan proteinler" grubunda kabul edilmektedirler (1,23,32). Bu proteinlerin, hücrelerin ölümü ile vücut sıvılarına geçen hücre içi proteazlar için akseptör birer molekül ve onlara karşı doğal bir savunma aracı olarak tasarlanması akla yatkındır. Dolayısıyla bunlara, intersellüler sıvıda hazır bekleyen proteinler gözüyle bakılmaktadır (22).

Organizmanın sabit proteinlerinden olan A-1-AT, insan serumunda alfa-1-globulin fraksiyonunun ana komponentidir (21,40,62). Sentezi multipl kodominant genetik kontrol altındadır (24,62). Elektroforetik olarak farklı mobilite gösteren çeşitli tipleri bildirilmiştir; "Proteaz inhibitör

(Pi) sistemi" olarak tanımlanmakta olan A-1-AT varyantları içinde toplumda sağlıklı kişilerde en sık görüleni M alelinin homozigot şekli Pi MM'dir (24,62). A-1-AT eksikliği özellikle Z aleli için homozigot kişilerde (ZZ) görülür (21,24). Bundan başka yeni olarak bir "O" aleli bildirilmiştir; bu durumda serumda tayin edilebilecek hiçbir A-1-AT yapılamaktadır (63). Bu alelik varyantlar (Pi Z ve O) için heterozigot olan kişiler serumlarında orta derecede veya normalin alt sınırında bir antiproteaz aktivitesi gösterirler (24). A-1-AT'in farklı fenotipleri için gözlenen elektroforetik mobilite farklılığının moleküldeki karbonhidrat kısmının değişikliği ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Bell ve Carrell (6), normal A-1-AT'in nöraminidaz ile muamele edilerek, moleküldeki sialik asidin kısmen ya da tamamen ortadan kaldırılmasından sonra, ZZ varyantının elektroforetik davranışını elde etmişlerdir. Eriksson ve Larsson (19), ZZ homozigot hastaların karaciğerinde saptanan PAS pozitif granülleri izole ederek, patolojik A-1-AT'in, normal A-1-AT'in sialik asitten yoksun bir şekli olduğunu kanıtlamışlardır. Bu gözlemler, juvenil karaciğer sirozuna tutulmuş, A-1-AT eksikliği olan hasta serumlarında sialiltransferaz enziminin yokluğunun saptanmasıyla desteklenmiştir (24). Böylece, A-1-AT glikoproteininin sialilleşme kusuru, bugün için henüz bilinmeyen bir nedenle karaciğer hücresi içinde kusurlu A-1-AT'in birikimiyle sonuçlanmaktadır.

Juvenil karaciğer sirozundan başkâ, orta yaşlara doğru gelişen kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve anfizem olgularında A-1-AT eksikliğinin etken bir faktör olarak saptanmış olması da bu alanda elde edilen önemli birer aşamadır (18,24).

A-1-AT eksikliğinin yanısıra, A-1-AT düzeyinin gerek akut inflamatuvar olaylarda, gerekse bazı kronik inflamasyonların temizlenmesi sırasında parankimi koruyucu bir substans olarak yükselmesi de klinik yönden büyük bir önem taşımaktadır (1,14,15,16,62). Maneche ve arkadaşları (42), pankreatitler, neoplastik hastalıklar ile nekroz ve lökosit yıkımına bağlı olarak genel dolaşımda proteolitik enzimlerin arttığı durumlarda serumun tripsin inhibitör kapasitesinde belirgin bir artış olduğunu göstermişlerdir. Çelikoğlu ve arkadaşları (14,15), lepromatöz lepra, tüberküloz ve sarkoidozda yüksek A-1-AT düzeyleri saptamışlardır.

Gelişmiş ülkelerde amiloidli olguların azlığı nedeniyle amiloidoziste proteaz inhibitör sistem incelenmemiş olmakla birlikte, ailevi kistik karaciğer ve böbrek hastalığında serum A-1-AT düzeyi normal ya da yüksek bulunmuş (59), membranoproliferatif nefritli üç olguda ise A-1-AT eksikliği bildirilmiştir (43).

Çeşitli etnik gruplar üzerinde yapılan araştırmalarda A-1-AT^vin normal serum düzeyi 180-575 mg/100 ml olarak saptanmıştır (4,14,32,68). Genellikle 180 mg/100 ml altındaki değerler A-1-AT eksikliği olarak kabul edilmektedir (39).

İmmünoglobulinler

İmmünoglobulin G (IgG):

Erişkindeki serum antikorlarının % 75-80'ini oluşturan IgG (2), 50.000 - 55.000 molekül ağırlığındaki gama ağır zincirini içermesiyle diğer immünoglobulinlerden ayrılır.

Myeloma-G, tüberküloz, lepra, pnömokonyoz gibi kronik hastalıklarda serum düzeyi artar; agamaglobulinemi, hipogamaglobulinemi, 2. ve 3. tip disgamaglobulinemilerde, nefrotik sendromda ve protein kaybettiren enteropatilerde serum düzeyi düşer (7, 29).

Normal serum konsantrasyonu ortalama % 1200 mg. olarak bildirilmiştir (2).

İmmünoglobulin A (IgA):

Erişkinde, serumdaki antikorların % 10'unu teşkil eder (2). Alfa ağır zincirini içermesi ve serüdan başka organizmanın dış salgılarında yer alması ile diğer immünoglobulinlerden ayrılır.

Serum düzeyi, gastro-intestinal sistem ve solunum yolları hastalıklarında, alkolik siroz gibi karaciğer hastalıklarında ve myeloma-A'da artar; ataksia telenjektaziada ve 1., 2., 4. tip disgamaglobulinemilerde azalır (7,29).

Normalde serum düzeyi ortalama % 250 mg. olarak bildirilmiştir (2).

İmmüoglobulin M (IgM):

Total serum antikorlarının % 5-10'u IgM'de bulunur (2). Mü ağır zincirini içerir (2). Molekül ağırlığının büyük olması dolayısı ile makroglobulin adı verilir (29).

İnfeksiyonların erken döneminde, birçok kronik karaciğer hastalıklarında, 2. tip disgamaglobulinemide, Waldenström makroglobulinemisinde artar, agamaglobulinemi ve 1., 5., 7. tip disgamaglobulinemilerde azalır (29).

Normal serum konsantrasyonu ortalama % 100 mg. olarak bildirilmiştir (2).

Bu aç major immüoglobulin (IgG, IgA ve IgM) dışındaki diğer iki immüoglobulin (immüoglobulin E ve D) serumda çok düşük konsantrasyonlarda bulunurlar (2) ve bunların saptanmaları için farklı teknikler gerekir. Bunlardan immüoglobulin E (IgE) anafilaktik tip allerjik reaksiyonlarda rol oynar (66). İmmüoglobulin D (IgD)'nin antikor aktivitesi hakkındaki bilgiler ise henüz kesinleşmemiştir (2).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne yatan ve perkütan böbrek iğne biyopsisi ile amiloidozis tanısı konulan 24 hasta üzerinde yapılmıştır. Ayrıca 20 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Böbrek biyopsileri Necker iğne biyopsisi ile yapılmış (51) olgulara amiloid tanısı, hazırlanan bloklardan 5 mikron kalınlığında kesilen dokuların gentian violet ve kongo kırmızısı ile boyanıp incelenmesiyle konulmuştur (61).

Serumda A-1-AT düzeylerinin ölçümü için hasta ve normal olguların serumları, inceleninceye dek -20°C 'nin altında saklandı. Serum A-1-AT konsantrasyonu radial-immüdiffüzyon yöntemi ile saptandı (41). Bu amaçla Behringwerke firmasının M-Partigen Alfa-1-antitripsin immüdiffüzyon plakları kullanıldı. $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de saklanan immüdiffüzyon plakları, ölçüm yapılmadan önce plastik kaplarından çıkarılarak normal oda ısısında 3-5 dakika kadar bekletildi. İçinde alfa-1-antitripsin antiserumu içeren plaklardaki ilk üç deliğe değişik dilüsyonlarda standard serum, diğerlerine ise 1/10 oranında sulandırılmış çalışma serumlarından mikropipetle 0.005 ml konuldu. Plakların kapakları kapatılarak oda ısısında 48 saat bekletildi. Bu sürenin sonunda oluşan presipitasyon halkalarının çapları özel cetvelle milimetre olarak ölçüldü.

Sonuçlar üç standarda göre hazırlanan "konsantrasyon - çapların kareleri" standard eğrisinden yüzde miligram olarak hesaplandı (41).

Serumda IgG, IgA ve IgM düzeyleri aynı radial-immüno-diffüzyon yöntemi ile, Behringwerke firmasının Tri-Partigen immüno-diffüzyon plakları kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar yüzde miligram olarak değerlendirildi (41).

Hasta grubunda ayrıca rutin biyokimya tetkikleri ile kan proteinleri, serum protein elektroforezi, üre, kreatinin, total lipid, total kolesterol ve 24 saatlik idrardaki protein miktarları tayin edildi.

BULGULAR

Çalışmayı oluşturan hastaların 14'ü erkek, 10'u kadın olup yaşları 15-67 arasında ve ortalama yaş 30 ± 12 yıl idi. Kontrol grubunun 10'u erkek, 10'u kadın olup yaşları 14-56 arasında ve ortalama yaş 36 yıl idi. Hasta grubunun 5'ini primer amiloidozis, 8'ini sekonder amiloidozis ve 11'ini ailevi akdeniz hummasına bağlı böbrek amiloidozisi olguları oluşturuyordu (Tablo 1).

Tablo 1: Olguların etyoloji ve üre düzeylerine göre dağılımı

Serum Üre Düzeyi	Primer Amiloidozis	Sekonder Amiloidozis	FMF'e bağlı Amiloidozis	Toplam
Normal	1	5	10	16
Yüksek	4	3	1	8
Toplam Olgu	5	8	11	24

Tüm hastaların 16'sında serum üre ve kreatinin düzeyleri normal, 8'inde yüksek saptandı (Tablo 1).

Kontrol grubunda serum A-1-AT ortalaması yüzde 359.00 ± 61.38 miligram olup değişme sınırları yüzde 250 - 460 miligram olarak saptandı (Tablo 2).

Tüm hasta grubunda serum A-1-AT ortalaması yüzde 398.33 ± 134.86 miligram olup değişme sınırları yüzde 190-690 miligram olarak saptandı (Tablo 3).

Kontrol grubunda serum IgG ortalaması yüzde 1464.00 ± 397.66 miligram olup değişme sınırları 780 - 2200 miligram, IgA ortalaması yüzde 271.50 ± 86.99 miligram olup değişme sınırları 124 - 435 miligram, IgM ortalaması yüzde 206.45 ± 82.17 miligram olup değişme sınırları 100 - 381 miligram olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: Kontrol grubunda saptanan serum A-l-AT, IgG, IgA ve IgM düzeyleri

Sıra No:	Yaş, Cins	A-l-AT (% mg)	İmmünoglobulin (% mg)		
			IgG	IgA	IgM
1	16, K	310	1560	201	218
2	14, K	400	1100	124	156
3	48, K	440	1820	334	229
4	51, E	380	1050	253	284
5	29, E	390	1440	292	162
6	20, E	320	1220	351	142
7	50, K	320	1320	162	156
8	48, K	300	1470	246	198
9	45, K	330	970	180	119
10	32, K	390	1050	168	243
11	50, K	390	1900	380	310
12	56, E	460	1350	180	101
13	48, E	450	780	370	119
14	44, K	400	2200	302	314
15	31, E	400	1120	253	190
16	45, K	380	1730	292	136
17	25, E	250	1650	287	266
18	19, E	260	2200	435	381
19	24, E	320	1650	295	305
20	32, E	290	1700	225	100
Ortalama		359.00	1464.00	271.50	206.45
S.D.		61.38	397.66	86.99	82.17

Tüm hasta grubunda serum IgG ortalaması yüzde 1057.92 ± 461.35 miligram olup değişme sınırları yüzde 210 - 1890 miligram, IgA ortalaması yüzde 289.92 ± 86.86 miligram olup değişme sınırları 107 - 422 miligram, IgM ortalaması yüzde 199.13 ± 72.18 miligram olup değişme sınırları yüzde 85 - 338 miligram olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 3: Tüm hasta grubunda bulunan serum A-l-AT, IgG, IgA ve IgM düzeyleri

Olgu No:	Yaş, Cins	Amiloid tipi	A-l-AT (% mg)	İmmünoglobulin (% mg)		
				IgG	IgA	IgM
1	20, E	FMF	570	1810	193	85
2	33, E	Sekonder	260	1770	368	212
3	28, E	Sekonder	350	650	285	182
4	28, E	FMF	260	690	201	264
5	15, K	FMF	600	1890	325	198
6	15, K	FMF	210	690	318	203
7	28, E	Sekonder	220	810	310	235
8	45, K	FMF	690	910	175	121
9	27, K	Primer	320	1230	253	132
10	30, E	FMF	540	910	302	156
11	24, E	Primer	310	1030	231	101
12	34, E	FMF	535	1210	216	177
13	67, E	Primer	190	870	380	322
14	45, E	Sekonder	410	740	370	182
15	16, E	Sekonder	530	550	107	90
16	26, K	Primer	520	1440	137	191
17	31, K	FMF	430	210	368	314
18	38, K	FMF	380	1400	380	264
19	39, K	Primer	310	520	368	137
20	25, E	Sekonder	360	600	253	155
21	21, E	FMF	390	1200	398	338
22	32, K	Sekonder	490	1440	422	280
23	18, K	FMF	370	1060	328	242
24	60, E	Sekonder	315	1760	270	198
Ortalama			398.33	1057.92	289.92	199.13
S.D.			134.86	461.35	86.86	72.18

Primer amiloidozis grubunda, A-l-AT ortalaması yüzde 330.00 ± 118.95 miligram olup değişme sınırları yüzde 190 - 520 miligram, IgG ortalaması yüzde 1018.00 ± 351.10 miligram olup değişme sınırları yüzde 520 - 1440 miligram, IgA ortalaması yüzde 273.80 ± 101.40 miligram olup değişme sınırları yüzde 137 - 380 miligram, IgM ortalaması yüzde 176.60 ± 87.50 miligram olup değişme sınırları 101 - 322 miligram bulundu (Tablo 4).

Sekonder amiloidozis grubunda, A-l-AT ortalaması yüzde 366.88 ± 106.67 miligram olup değişme sınırları yüzde 220 - 530 miligram, IgG ortalaması yüzde 1040.00 ± 526.44 miligram olup değişme sınırları yüzde 550 - 1770 miligram, IgA ortalaması yüzde 298.13 ± 96.41 miligram olup değişme sınırları yüzde 107 - 422 miligram, IgM ortalaması yüzde 191.75 ± 56.06 miligram olup değişme sınırları 90 - 280 miligram bulundu (Tablo 4).

Ailevi akdeniz humması (F.M.F.)'na bağlı amiloidozis grubunda, A-l-AT ortalaması yüzde 452.27 ± 147.91 miligram olup değişme sınırları yüzde 210 - 690 miligram, IgG ortalaması yüzde 1089.09 ± 494.07 miligram olup değişme sınırları 210 - 1890 miligram, IgA ortalaması 291.27 ± 80.91 miligram olup değişme sınırları yüzde 175 - 398 miligram, IgM ortalaması yüzde 214.73 ± 78.46 miligram olup değişme sınırları yüzde 85 - 338 miligram bulundu (Tablo 4).

Tablo 4: Primer, sekonder ve ailevi akdeniz hummasına bağlı amiloidozis olgularında serum A-1-AT, IgG, IgA ve IgM ortalamaları

Amiloid tipi	A-1-AT (% mg)	İmmünoglobulinler (% mg)		
		IgG	IgA	IgM
Primer	330.00±118.95	1018.00±351.10	273.80±101.40	176.60±87.50
Sekonder	366.88±106.67	1040.00±526.44	298.13± 96.41	191.75±56.06
F.M.F.	452.27±147.91	1089.09±494.07	291.27± 80.91	214.73±78.46

Serum üre ve kreatinin düzeyleri normal olan, klinik olarak nefrotik sendrom tablosu göstermeyen semptomsuz proteinüri olgularında A-1-AT ortalaması yüzde 497.22 ± 129.40 miligram olup değişme sınırları 260 - 690 miligram, IgG ortalaması yüzde 1342.22 ± 428.45 miligram olup değişme sınırları yüzde 740 - 1890 miligram, IgA ortalaması yüzde 305.67 ± 90.33 miligram olup değişme sınırları yüzde 175 - 422 miligram, IgM ortalaması yüzde 186.11 ± 62.41 miligram olup değişme sınırları yüzde 85 - 280 miligram bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: Semptomsuz proteinüri olgularında serum A-1-AT, IgG, IgA ve IgM düzeyleri

Sıra No:	Olgu No:	A-1-AT (% mg)	İmmünoglobulinler (% mg)		
			IgG	IgA	IgM
1	1	570	1810	193	85
2	2	260	1770	368	212
3	5	600	1890	325	198
4	8	690	910	175	121
5	10	540	910	302	156
6	12	535	1210	216	177
7	14	410	740	370	182
8	18	380	1400	380	264
9	22	490	1440	422	280
Ortalama		497.22	1342.22	305.67	186.11
S.D.		129.40	428.45	90.33	62.41

Serum üre ve kreatinin düzeyleri normal olan nefrotik sendromlu olgularda A-l-AT ortalaması yüzde 327.14 ± 83.81 miligram olup değişme sınırları yüzde 210 - 430 miligram, IgG ortalaması yüzde 835.71 ± 362.03 miligram olup değişme sınırları 210 - 1230 miligram, IgA ortalaması yüzde 322.86 ± 48.67 miligram olup değişme sınırları yüzde 253 - 398 miligram, IgM ortalaması yüzde 235.14 ± 72.27 miligram olup değişme sınırları yüzde 132 - 338 miligram bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: Normal böbrek fonksiyonu ile seyreden nefrotik sendromlu olgularda serum A-l-AT, IgA ve IgM düzeyleri

Sıra No:	Olgu No:	A-l-AT (% mg)	İmmünoglobulinler (% mg)		
			IgG	IgA	IgM
1	3	350	650	285	182
2	6	210	690	318	203
3	7	220	810	310	235
4	9	320	1230	253	132
5	17	430	210	368	314
6	21	390	1200	398	338
7	23	370	1060	328	242
Ortalama		327.14	835.71	322.71	235.14
S.D.		83.81	362.03	48.67	72.27

Üre ve kreatinin düzeyleri yüksek olan kronik böbrek yetmezliği olgu grubunda A-1-AT ortalaması yüzde 349.38 ± 119.24 miligram olup değişme sınırları 190 - 530 miligram, IgG ortalaması yüzde 932.50 ± 453.80 miligram olup değişme sınırları yüzde 520 - 1760 miligram, IgA ortalaması yüzde 243.38 ± 97.73 miligram olup değişme sınırları yüzde 107 - 380 miligram, IgM ortalaması yüzde 182.25 ± 79.68 miligram olup değişme sınırları yüzde 90 - 322 miligram bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: Kronik böbrek yetmezliği olan amiloid nefroz olgularında serum A-1-AT, IgG, IgA ve IgM düzeyleri

Sıra NO:	Olgu NO:	A-1-AT (% mg)	İmmüoglobulinler (% mg)		
			IgG	IgA	IgM
1	4	260	690	201	264
2	11	310	1030	231	101
3	13	190	970	380	322
4	15	530	550	107	90
5	16	520	1440	137	191
6	19	310	520	368	137
7	20	360	600	253	155
8	24	315	1760	270	198
Ortalama		349.38	932.50	243.38	182.25
S.D.		119.24	453.80	97.73	79.68

Tüm hasta grubunda, A-1-AT ortalamasında, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tüm hasta grubunda, IgG ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.01$).

Tüm hasta grubunda, IgA ortalamasında, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tüm hasta grubunda, IgM ortalamasında, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Üre ve kreatinin düzeyleri normal olan, klinik olarak nefrotik sendrom tablosu göstermeyen semptomsuz proteinürlü olgu grubunda A-1-AT ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.001$). Aynı olgu grubunda, IgG, IgA ve IgM ortalamalarında kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Üre ve Kreatinin düzeyleri normal olan nefrotik sendromlu olgu grubunda, A-1-AT ortalamasında, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Aynı olgu grubunda IgG ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.01$). IgA ve IgM ortalamasında ise kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Üre ve kreatinin düzeyleri yüksek olan, kronik böbrek yetmezlikli olgu grubunda, A-1-AT ortalamasında, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Aynı olgu grubunda IgG ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.01$). IgA ve IgM ortalamasında ise kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Bu üç olgu grubunda, gruplar arası karşılaştırmada, ~~semptomuz~~ proteinürili olgu grubunda A-1-AT ortalaması gerek nefrotik sendrom grubuna göre ($p < 0.01$), gerekse kronik böbrek yetmezliği grubuna göre ($p < 0.05$) istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Aynı olgu grubunda IgG ortalaması nefrotik sendromlu olgu grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). IgA ve IgM ortalamaları arasındaki farkların istatistiki bakımdan anlamsız oldukları saptandı ($p > 0.05$). ~~Semptomuz~~ proteinürili olgu ile kronik böbrek yetmezliği grubunda, IgG, IgA ve IgM ortalamaları arasındaki farklar da istatistiki bakımdan anlamsız olarak bulundu ($p > 0.05$).

Primer amiloidozis grubunda, A-1-AT ortalamasında, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). IgG ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.05$). IgA ve IgM ortalamalarında, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sekonder amiloidozis grubunda, A-1-AT ortalamasında, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). IgG ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki

bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.05$). IgA ve IgM ortalamalarında, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Ailevi akdeniz hummasına bağlı amiloidozis grubunda, A-1-AT ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). IgG ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.05$). IgA ve IgM ortalamalarında, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Primer, sekonder ve ailevi akdeniz hummasına bağlı amiloidoz olgu grupları arasında gerek A-1-AT, gerekse IgG, IgA ve IgM ortalamaları arasındaki farkların istatistiki bakımdan anlamsız oldukları saptandı ($p > 0.05$).

Tüm hasta grubunda, serum A-1-AT düzeyleri ile IgG, IgA ve IgM düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı ($r < 0.50$).

Tüm hasta grubunda, 24 saatte idrarla atılan ortalama protein miktarı iltrede 3.52 gram olarak saptandı. Proteinüri miktarı ile A-1-AT düzeyi arasında negatif bir korelasyon bulundu; proteinüri arttıkça serum A-1-AT düzeyinin bununla ilişkili olarak azaldığı saptandı ($r = - 0.63$).

Tüm hasta grubunda proteinüri miktarı ile serum IgG düzeyi arasında aynı şekilde negatif korelasyon saptandı ($r = - 0.73$). Proteinüri ile IgA ve IgM düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($r < 0.50$).

Tüm hasta grubunda, serum protein elektroforezinde albumin ve gama globulinde azalma, alfa-2 ve beta globulin düzeylerinde yükselme saptandı. A-1-AT düzeyi ile alfa-1 globulin düzeyi arasında bir korelasyon saptanmadı ($r < 0.50$).

Tüm hasta grubunda arteriyel kan basıncı, hipotansif 3 olgu dışında normal olarak bulunmuştur.

Tüm hasta grubunun bazı laboratuvar bulguları Tablo 8'de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 8: Tüm hasta grubunda bazı laboratuvar bulguları

İgu	Üre (%mg)	Kreatinin (%mg)	Total Koles- terol (%mg)	İdrarda Protid (g/l)	Total Protein (%g)	Protein Elektroforezi (%)				
						Alb.	α_1	α_2	β	γ
1	25	1.0	120	1.0	5.7	34.0	6.0	17.0	17.0	26.0
2	35	1.0	182	3.0	4.8	11.6	2.2	25.5	22.8	27.9
3	27	0.7	370	6.0	5.1	19.8	5.5	32.6	24.7	17.4
4	52	3.0	300	6.0	5.0	16.9	3.6	42.4	18.4	18.7
5	15	0.5	150	2.0	5.3	28.3	4.7	23.6	19.7	23.7
6	27	1.2	300	6.5	5.0	13.2	4.6	40.7	18.2	22.3
7	34	1.2	300	5.0	5.0	17.4	4.7	32.3	26.0	19.6
8	40	1.0	194	0.5	6.0	50.0	5.0	15.6	14.7	14.7
9	25	0.5	340	3.0	5.0	25.6	3.3	28.4	23.8	18.9
10	23	0.3	365	3.0	5.9	21.5	6.6	35.8	20.5	15.6
11	120	7.5	208	4.0	6.9	33.3	3.9	27.7	15.8	19.3
12	30	1.4	190	3.5	6.3	37.6	6.8	18.8	17.1	19.7
13	80	3.4	245	5.0	5.7	16.4	8.2	45.2	6.8	23.4
14	22	0.5	220	4.5	5.3	29.8	4.8	24.3	25.4	15.7
15	115	17.0	170	3.0	5.0	31.8	7.6	30.4	16.6	13.6
16	75	4.5	160	1.5	5.7	44.3	6.6	11.7	11.7	25.7
17	20	0.9	330	6.0	5.0	13.3	6.5	51.7	19.6	8.9
18	35	1.0	300	3.0	5.1	26.5	4.6	17.7	19.6	31.6
19	51	1.7	360	5.0	5.1	21.8	4.5	37.5	22.7	13.5
20	130	11.0	230	5.5	6.1	28.7	6.8	29.5	17.8	17.2
21	22	0.6	300	4.0	5.5	16.9	5.3	32.7	14.1	31.0
22	27	0.4	300	0.5	6.0	44.1	4.2	13.3	18.9	19.5
23	20	0.5	416	2.0	5.5	27.2	5.2	21.6	18.4	27.6
24	50	3.3	205	1.0	6.5	40.5	5.7	15.8	12.0	26.0

TARTIŞMA ve SONUÇ

Şimdiye kadar amiloidoziste çeşitli enzimatik çalışmalar yapılmıştır. Bunlar özellikle amiloid maddesinin rezorbsiyonuna yönelik araştırmalardır. Bunlar arasında kollajenaz ve hyalüronidaz (13) ile papain, pronaz, negraz ve tripsin (31) enzimlerinin amiloid maddesinin proteolitik sindirimi üzerinde bir etkileri bulunmadığı gösterilmiştir. Amiloid fibrillerinin, katepsin D ve E, beta glukuronidaz ve asit fosfataz ile de enzimatik bir degradasyona karşı dirençli oldukları bildirilmiştir (35). Amiloid fibrillerinin fizyolojik koşullarda solubl olmaması ve proteolitik sindirime oldukça dirençli olmaları, amiloid maddesinin organlara birikerek parankim hücrelerinin yerini almasını ve bu organlarda görev bozukluklarına sebep olarak ölüme götürmesini açıklar. Zaten kabul edilen bir teoriye göre amiloid fibrilleri, daha önce lizozomlar içerisinde proteolitik sindirime uğrayan immün komplekslerden oluşmaktadır (26).

Her ne kadar amiloidoziste immünolojik mekanizmadaki değişiklikler henüz yeterince aydınlığa kavuşmamışsa da, amiloid depolarında immünofluoresan yöntemlerle IgG'nin (66), immünoglobulin hafif zincirlerinin (8,25) ve komplemanın C₃ komponentinin (27,67) saptanmış olması, serum C₄ düzeyinin yükselmiş bulunması (65), amiloidozisli romatoid artrit olgularında (55) kanda dolaşan immün komplekslerin varlığı (66), karşıt görüşlerin de bulunmasına rağmen en azından bir grup amiloidozisin immün sistem bozukluğu ile sıkı ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.

IgG ve IgM antikorlarının kompleman sistemiyle reaksiyona girdikleri (66), komplemanın katıldığı lizis ve hücre ölümü ile sonuçlanan immün olaylarda açığa çıkan lizozomal enzimlerin glomerül bazal membran bozukluklarına ve sonuçta proteinüriye yol açtığı bilinmektedir (8). O halde proteolitik aktivite artışının hastalığın başlangıcında bir rolü olsa gerektir. Nitekim, immünolojik olayların başlangıcında tetik mekanizmalardan birisi olan mast hücrelerinin degranülasyonu olayının, önceden proteaz inhibitörlerinin verilmesiyle önlenemediği gösterilmiştir (69).

Diğer yandan amiloidozisli olgularda, serum immüoglobulin düzeyleri ile ilgili değişik klinik araştırmalar yapılmıştır. Barth ve arkadaşları (5), primer amiloid tanısı konmuş 15 hasta grubunda serum IgG, IgA ve IgM düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Cathcart ve arkadaşları (9), primer amiloidozlu 28 hastanın 4'ünde IgG düzeyinde yükselme, 7'si nefrotik sendromlu olan diğer 16 olguda IgG düzeyinde anlamlı derecede düşüklük saptamışlardır. Aynı hasta grubunda IgA düzeyleri normal, IgM düzeyi ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Aynı seri çalışmada 23 sekonder amiloidoz olgusunda bu üç major immüoglobulin düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır.

Önen ve Erek (48), ailevi akdeniz hummasına bağlı amiloid nefrozlu 11 hastada IgG ve IgA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunduğunu bildirmişlerdir.

Çelikoğlu ve arkadaşları (16), sekonder amiloidoz nedenlerinden Behçet hastalığında IgG ve IgM düzeylerinde anlamlı bir artış bulmuşlar, aynı olgu grubunda A-1-AT düzeylerinde anlamlı bir değişme saptamamışlardır; bunu Behçet hastalığında yaygın bir parankim harabiyetinin bulunmamasıyla açıklamaktadırlar.

Özdemir ve ark. (53) tarafından daha önce yapılmış olan bir araştırmada, böbrek biyopsisi ile tanı alan, tümü nefrotik sendromlu 30 amiloidli olguda IgG ve IgA değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş, IgM düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Bu çalışmamızda, nefrotik sendromsuz ve toksik madde retansiyonu olmayan semptomsuz proteinürili 9 böbrek amiloidozisi olgusunda serum A-1-AT düzeyi, gerek kontrol grubuna göre ($p < 0.001$) gerekse nefrotik sendrom ($p < 0.01$) ve kronik böbrek yetmezliği grubuna göre ($p < 0.05$) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı grupta IgG ($p > 0.05$), IgA ($p > 0.05$) ve IgM ($p > 0.05$) düzeyleri normal olarak bulunmuş, nefrotik sendromlu, toksik madde retansiyonu olmayan 7 olguda IgG düzeyi kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede ($p < 0.01$) düşük olarak saptanmıştır. Son olarak toksik

madde retansiyonu bulunan kronik böbrek yetmezliği tablosunda 8 olguda da gene IgG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p < 0.01$) bulunmuştur. Her iki grupta da A-1-AT, IgA ve IgM düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır ($p > 0.05$). Bu durum deneysel amiloidoz çalışmalarındaki başlangıç evresi ile uyum göstermektedir (11, 34, 64). A-1-AT'in başlangıç döneminde, normal parankimi koruyucu bir globulin olarak arttığını kabul etmek akla yatkındır.

Tüm hasta grubunda proteinüri ile serum A-1-AT ve IgG düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bu, her iki proteinin de idrarla fazla atılımına bağlı olabilir. Ancak bu konuda kesin yargıya varabilmek için daha fazla olgu grubunda serum ve idrar A-1-AT ve IgG düzeylerinin ölçülmesi ve karşılaştırılması gereklidir.

Kronik böbrek yetmezliği olguları da dahil olmak üzere tüm hasta grubunda hipertansiyona rastlanılmamıştır. Bu, literatür bilgisine uymaktadır. Ancak burada ilginç olan bulgu, tüm hasta grubunda 9 olguda (% 37.5) A-1-AT düzeyinin yüksek ve 11 olguda (% 45.8) A-1-AT düzeyinin, proteinüri artışıyla A-1-AT düzeyinin düşmesine rağmen, normal olarak saptanmış olmasıdır. Sadece 4 olguda (% 16.7) A-1-AT düzeyi kontrol grubumuza göre düşük saptanmış, fakat en düşük değer bile (% 190 mg) literatürde bildirilen herediter A-1-AT eksikliği sınırından (% 180 mg) yüksek bulunmuştur (39). Zaten

A-1-AT eksikliğini kesin olarak belirlemek için elektroforetik olarak tip tayini gereklidir (21,24,63). Burada özellikle vurgulamak istediğimiz nokta, A-1-AT yüksekliğinin amiloidozlu olgularda arteriyel kan basıncı yükselmesini önleyici bir faktör olarak rol oynayıp oynayamayacağı düşüncesidir. Çünkü A-1-AT'nin güçlü bir renin inhibitörü olduğu gösterilmiştir (57). Hiç kuşkusuz gerek bu konuda, gerekse A-1-AT'in, amiloidoz başlangıcında koruyucu bir fizyolojik doğal savunma faktörü olup olmadığı konusunda da kesin bir yargıya varabilmek için çok daha geniş bir olgu grubunda, uzun süreli prognostik incelemeleri de içine alan araştırmaların yapılması gereklidir.

Sonuç olarak, bu çalışmamızda, klinik olarak asemptomatik olan, sadece proteinüri ile seyreden, nisbeten yavaş seyirli başlangıç dönemindeki böbrek amiloidozu olgularında serum A-1-AT düzeyi anlamlı derecede yüksek, immüoglobulin düzeyleri ise normal bulunmuştur. Halbuki nefrotik sendromlu olgularda serum A-1-AT düzeyi normal, IgG düzeyi ise düşük olarak saptanmıştır. Bu nedenle, böbrek amiloidozisli olgularda serum A-1-AT ve immüoglobulin düzeyi ölçümünün, hastanın prognozunu tayinde ve hastalığın gelişim sürecinin hangi klinik evresinde olduğunu saptamada yararlı olabileceği, amiloid tiplerinin ayırımında bir faydası olmadığı sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışma A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne yatan ve perkütan böbrek iğne biyopsisi ile amiloidozis tanısı konan 24 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmayı oluşturan olguların 5'i primer, 8'i sekonder ve 11'i ailevi akdeniz hummasına bağlı amiloidozis olgularıdır.

Hasta grubu ayrıca, nefrotik sendrom bulguları ve toksik madde retansiyonu göstermeyen izole proteinürili 9, üre ve kreatinin düzeyi normal olan nefrotik sendromlu 7 ve üre ve kreatinin düzeyi yüksek olan kronik böbrek yetmezlikli 8 olguluk 3 gruba ayrıldı. Tüm hasta grubunda ve hastalığın gelişme dönemlerine göre ayrılan bu üç grupta serum Alfa-1-Antitripsin (A-1-AT) ve immünglobulinlerin (IgG, IgA, IgM) düzeyleri ve ortalamaları hesaplanarak kontrol grubu ile ve birbirleri ile karşılaştırıldı.

Tüm hasta grubunu oluşturan 24 olgudan 9'unda A-1-AT düzeyi normalden yüksek (% 37.5), 11'inde normal (% 45.8) ve 4'ünde normalden düşük (% 16.7) bulundu.

Serum A-1-AT ortalamaları bakımından, tüm hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın istatistiki bakımdan anlamsız olduğu saptandı.

Serum IgG ortalamaları bakımından, tüm hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki farkların istatistiki bakımdan önemli

olduğu, hasta grubunda IgG düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. IgA ve IgM ortalamaları bakımından anlamlı bir fark bulunmadı.

Ailevi akdeniz hummasına bağlı amiloidozis grubunda, A-1-AT ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede yüksek bulundu. Fakat gruplar arası karşılaştırmada serum A-1-AT, IgG, IgA ve IgM düzeylerinin, primer, sekonder ve ailevi akdeniz hummasına bağlı amiloidoz olgularının ayırıcı tanısında anlamlı bir rolü olmadığı saptandı.

~~Semptomsuz proteinürili hasta grubunda serum A-1-AT ortalaması gerek kontrol, gerekse nefrotik sendromlu ve toksik madde retansiyonu olan hasta gruplarına göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu nedenle serum A-1-AT düzeyinin, hastalığın erken döneminde parankimayı proteolitik harabiyetten koruyucu bir fizyolojik globulin olarak yükselebileceği ve bu olgularda hipertansiyon gelişmemesine katkısı olabileceği düşünöldü. Klinikte, böbrek amiloidozisli olgularda serum A-1-AT ve immünoglobulin düzeyi ölçümünün hastanın prognozunu gösterebilmesi ve hastalığın gelişim sürecinin evresini belirtmesi açısından faydalı olabileceği kanısına varıldı.~~

KAYNAKLAR

1. Adinolfi M., Lehner T.: Acute phase proteins and C₉ in patients with Behçet's syndrome and aphtous ulcers. Clin. Exp. Immunol., 25: 36, 1976.
2. Altay G.: Immüoglobulinler, A.Ü. Tıp Fak. Yayınlarından No: 294, Ankara, 1973.
3. Aoki N., Moroi M.: Distinction of serum inhibitor of activator-induced clot lysis from alpha-1-antitrypsin. Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 146: 567, 1974.
4. Archer R.K., Jeeffcott L.B.: Comparative Clinical Haematology, Blackwell Scientific Publ., Oxford, pp.611, 1977.
5. Barth WF, Glenner GG, Waldmann TA, Zelis RF: Primary amyloidosis: Combined staff conference. Ann. Int. Med., 69: 787, 1968.
6. Bell OF, Carrell RW: Basis of the defect in alpha-1-antitrypsin deficiency., Nature (Lond.), 243: 410, 1973.
7. Bradley J: Immunoglobulins. J. Med. Gen., 11:80, 1974.
8. Brenner BM, Rector FC: The Kidney, Saunders Comp., Vol.: II, 1976.
9. Cathcart ES, Ritchie RF, Cohen AS, Brandt K: Immunoglobulins and amyloidosis. Am. J. Med., 52: 93, 1972.

10. Chastre J, Letonturier P: Les déficits en alpha-1-antitrypsine. *Nouv. Presse Méd.*, 4:3044, 1975.
11. Christensen HE, Rask-Nielsen R: Comparative morphologic histochemical and serologic studies on the pathogenesis of casein induced and reticulosarcoma induced amyloidosis in mice. *J. Nat. Cancer Inst.*, 28: 1, 1962.
12. Cohen AB: Interrelationships between the human alveolar macrophage and alpha-1-antitrypsin. *J. Clin. Invest.*, 52: 2793, 1973.
13. Cohen AS, Calkins E: The isolation of amyloid fibrils and a study of the effect of collagenase and hyaluronidase. *J. Cell. Biol.*, 21: 481, 1964.
14. Çelikoğlu İS: Lepre, tüberküloz ve sakkoidozda serum alfa -1- antitropsin ve majör immunoglobulin seviyelerinin incelenmesi. 5. Göğüs Hastalıkları Yayınları Dizisi, Dilek Matbaası, İstanbul, 1976.
15. Çelikoğlu İS, Göksel MF, Saylan T, Goldberg JD: A preliminary report on a study of serum alpha-1-antitrypsin and immunoglobulin levels in lepromatous Leprosy. *Leprosy. Rev.*, 47: 291, 1976.
16. Çelikoğlu İS, Saylan T, Göksel F, Hatemi H, Urgancıoğlu M: Behçet hastalığında Alfa-1-Antitripsin ve immunoglobulin seviyeleri. *İ.Ü.Tıp Fak. Mecm.*, 41: 403, 1978.

17. Ein D, Kimura S, Terry WD, Magnotta J, Glenner GG: Amino acid sequence of an amyloid fibril protein of unknown origin. *J. Biol. Chem.*, 247: 5653, 1972.
18. Eriksson S: Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med. Scand.*, 175:197, 1965.
19. Eriksson S, Larsson C: Purification and partial characterization of PAS-positive inclusion bodies from the liver in alpha-1-antitrypsin deficiency. *New Engl. J. Med.* 292: 176, 1975.
20. Evans HE, Levi M, Mandi I: Serum enzyme inhibitor concentrations in the respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 101: 359, 1970.
21. Fagerhol, MK; The Pi-system: Genetic variants of serum alpha-1-antitrypsin. *Ser. haematol.*, 1: 153, 1968.
22. Fagerhol MK, Laurell CB: The Pi System-inherited variations of serum alpha-1-antitrypsin. *Prog. Med. Gen.* 8: 96, 1970.
23. Fisher CL, Gill C, Forrester MG, Nakamura R: Quantitation of "acute phase proteins" postoperatively value in detection and monitoring of complications. *Am. J. Clin. Path.*, 66: 840, 1976.

24. Glauser MP: Le déficit en α_1 -antitrypsine. Conséquences physiopathologiques. Schweiz. Med. Wschr., 105: 970, 1975.
25. Glenner GG: The nature and pathogenesis of systemic amyloidosis. Adv. Nephrol., 4: 291, 1974.
26. Glenner GG, Ein D, Terry WD: The Immunoglobulin origin of Amyloid. Am. J. Med., 52: 141, 1972.
27. Glenner GG, Terry WD, Isersky C: Amyloidosis: Its nature and pathogenesis. Semin. Hematol., 10: 65, 1973.
28. Hercz A: Recovery of protease activities from complexes with alpha-1-antitrypsin. Can. J. Biochem., 51: 1447, 1973.
29. İltis Ö, Ezer G: İmmünoloji, (11. Ulusal İmmünoloji Kongresi, 3-7 Kasım 1975, İstanbul) 3-15, 45-66.
30. Jones SH: Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. Physical. Therapy, 54: 579, 1974.
31. Kim IC, Franzblau C, Shirahama T, Cohen AS: The effect of papain, pronase, nagrase and trypsin in isolated amyloid fibrils. Biochem. Biophys. Acta, 181: 465, 1969.
32. Koj A: Acute-phase reactants: Their synthesis, turnover and biological significance in structure and function of plasma proteins. Plenum Press, London, pp.73-117, 1974.

33. Kuhlenschmidt MS, Yunis EJ, Immario RM, Turco SD: Demonstration of sialyltransferase deficiency in the serum of a patient with alpha-1-antitrypsin deficiency and hepatic crrhosis. *Lab. Invest.*, 31: 413, 1974.
34. Lagreu G, Hirbec G: La maladie amyloïde. *Acquisitions récentes. Nouv. Presse Méd.*, I: 2551, 1972.
35. Laufer A, Fields M, Polliack A: Lysosomal enzymes and their relation to the distribution and resorption of experimental amyloid. *Acta path. microbiol. scand. Section A.*, 80, suppl. 233: 183, 1972.
36. Laurell CB: Antigen-antibody crossed electrophoresis. *Anal. Biochem.*, 10: 358, 1965.
37. Laurell CB, Eriksson S: The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 15:132, 1963.
38. Laurell CB, Kullander S. Thorell J: Effect of administration of a combined estrogen-progestin contraceptive on the level of individual plasma proteins. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 21: 337, 1968.
39. Lieberman J: Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Med.Clin. N. Amer.*, 57: 991, 1973.

40. Luby CJ, Wu YC: Purification and chemical compositions of human alpha-1-antitrypsin of the MM type. *Febs. Letters*, 35: 79, 1973.
41. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 2: 235, 1965.
42. Maneche HC, Paul TM, Kahn DS: Pancreatic enzyme inhibitors in health and disease. *Am.J. Clin. Ped.*, 55: 458, 1971.
43. Moroz SP, Cutz E, Balfe JW, Sass-Kortsak A: Membranoproliferative glomerulonephritis in childhood cirrhosis associated with Alpha₁-Antitrypsin deficiency. *Pediatrics*, 57: 232, 1976.
44. Musiani P, Tomasi TB: Isolation, Chemical and physical properties of alpha-1-antitrypsin. *Biochemistry*, 15: 1978, 1976.
45. Müftüoğlu AÜ: Amiloidoz. *Cerrahpaşa Tıp Fak. Der.*, 7: 409, 1976.
46. Ohlsson K, Laurell CB: The disappearance of enzyme inhibitor complexes from the circulation of man. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 51: 87, 1976.

47. Osserman EF, Talal N, Takatsuki K: Amyloidosis: Tissue proteinosis: Gammaloidosis (Editorial). Ann. Int. Med. 55: 1033, 1961.
48. Önen K. Erek E: Nefrotik sendrom gösteren periyodik hastalıklı vak'alarda klinik ve laboratuvar bulguları ve Colchicine'le tedavi. Cerrahpaşa Tıp Fak. Der., 7:331,1976.
49. Özdemir Aİ: Böbrek amiloidozisinin Türkiye'deki coğrafi dağılışı, 274 olgunun incelenmesi. A.Ü. Tıp Fak. Mec., 33: 191, 1980.
50. Özdemir Aİ: Böbrek hastalıklarının Türkiye'deki durumu ve coğrafi dağılışı, 1144 olguda yapılan 1280 biyopsinin sonuçları. A.Ü. Tıp Fak. Mec., 33: 365, 1980.
51. Özdemir Aİ: Perkütan biyopsi tekniği. A.Ü. Tıp Fak. Mec., 17: 650, 1974.
52. Özdemir Aİ: Renal amyloidosis in Turkey, review of 150 cases. Ank. Tıp Bül., 1: 269, 1979.
53. Özdemir Aİ, Doğan R, Tokgöz G: Böbrek amiloidozisinin ayırıcı tanısında serum immunoglobulinlerinin değeri. A.Ü. Tıp Fak. Mec., 33: 203, 1980.
54. Özdemir Aİ, Sökmen C: Familial Mediterranean fever among the Turkish people. Amer. J. Gastroent., 51: 311, 1969.

55. Özdemir Aİ, Wright JR, Calkins E: Influence of rheumatoid arthritis on amyloidosis of aging. Comparison of 47 rheumatoid patients with 47 controls matched for age. N. Engl. J. Med., 285: 534, 1971.
56. Rowley PT, Oette D: Characteristics of antitrypsin activity of human serum. J. Clin. Path., 26: 48, 1973.
57. Scharpé S. Eid M, Cooreman W, Lauwers A: Alpha-1 Antitrypsin, an inhibitor of Renin. Biochem.J., 153: 505,1976.
58. Sharp HL: Alpha-1-antitrypsin deficiency. Hosp. Pract., 6: 83, 1971.
59. Sharp HL, Bridges RA, Krivit W, Freir EFX Crrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: A previously unrecognized inherited disorder. J. Lab. Clin. Med., 73: 934, 1969.
60. Sipe JD: Induction of the acute-phase serum protein SAA requires both RNA and protein synthesis. Br. J. Exp. Path., 59: 305, 1978.
61. Sökmen C, Özdemir Aİ: The spectrum of renal diseases found by kidney biopsy in Turkey. Ann. Intern. Med., 67: 603, 1967.
62. Şaylı BS: Alpha-1-Antitripsin'in genetiği ve bazı hastalıklarla ilişkisi, A.Ü. Tıp Fak. Mec., 29:425,1976.

63. Talamo RC, Lagley CE, Reed CE, Makino S: Alpha-1-anti-trypsin deficiency: a variant with no detectable alpha-1-antitrypsin. Science, 181: 70, 1973.
64. Teilum G: Cortisone-ascorbic acid interaction and pathogenesis of amyloidosis; mechanism of action of cortisone on mesenchymal tissue. Ann.rheum.Dis,, 11: 119, 1952.
65. Tokgöz G, Apaydın Ü: Böbrek hastalıklarında Kompleman değerleri (C₃, C₄, Properdin komponentlerinin serum seviyeleri). A.Ü. Tıp Fak. Mec. 31: 1291, 1978.
66. Turk JL: Immunologie médicale. 2^e éd., Masson et Cie, Paris, 1975.
67. Vasquez JJ, Dixon FJ: Immunohistochemical analysis of amyloid by fluorescent technique. J. Exp. Med., 194: 727, 1956.
68. Yavuzer S: Hiperoksijenasyon ve serum proteaz inhibitörleri (Alpha-1-Antitrypsin ve Alpha-2-Macroglobulin). A.Ü. Tıp Fak. Yayınlarından No: 369, 1978, Ankara.
69. Yavuzer S, Arkan A, Demir S, Dağalp M: Hiperoksijenasyonun akciğer mast hücreleri üzerindeki etkisinin proteaz inhibitörü (Trasylol) uygulanmış ve uygulanmamış sıçanlarda fizyo-morfolojik olarak değerlendirilmesi. A.Ü. Tıp Fak. Mec,, 32: 245, 1979.
70. Zucker-Franklin D. Franklin EC: Intracellular localization of human amyloid by fluorescence and electron microscopy. Am. J. Path., 59: 23, 1970.