

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2010-2016 YILLARI ARASINDA DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE AMİLOİDOZ
PATOLOJİK TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK
BULGULARI VE PROGNOZU

Dr. Ümmügülsüm KESKİN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2010-2016 YILLARI ARASINDA DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE AMİLOİDOZ
PATOLOJİK TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK
BULGULARI VE PROGNOZU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Ümmügülsüm KESKİN

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. M. Oktay TARHAN

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	viii
TABLOLAR.....	vii
ŞEKİLLER	viii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Amiloidoz Tanımı.....	2
2.2. Amiloid proteinleri ve fibril oluşumu	2
2.3. Amiloidoz Sınıflandırılması	3
2.3.1. Lokalize Amiloidoz	3
2.3.1.1. Senil Serebral Amiloidoz:	3
2.3.1.2. Endokrin Amiloidoz.....	4
2.3.1.3 Kutanöz Amiloidoz.....	4
2.3.2. Sistemik Amiloidozis ve Tipleri	5
2.3.2.1. AL Amiloidoz (Primer Amiloidoz)	6
2.3.2.2. AA Amiloidoz (Reaktif amiloidoz, sekonder amiloidoz)	6
2.3.2.3. A β 2M Amiloidoz (Diyaliz İlişkili Amiloidoz)	8
2.3.3. Herediter Amiloidoz.....	9
2.3.3.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	9
2.3.3.2. Ailesel Amiloidozlar	11
2.3.3.3. Sistemik Senil Amiloidoz	13
2.4. Epidemiyoloji	13
2.5. Organ ve Sistem Tutulumları	14
2.6. Amiloidoz Tanısı	16
2.7. Amiloidoz Tedavisi	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
3.1. Olguların Seçimi.....	18
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	19
3.3. Araştırmanın etik yönü.....	19
4. BULGULAR	20
4.1. Böbrek Sağ Kalımı	26
4.2. Hasta Sağ Kalımı	29

5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	39
7. KAYNAKLAR	40



KISALTMALAR

AAA:	Ailevi akdeniz ateşi
ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin amino transferaz
ANF:	Atrial natriüretik faktör
APP:	Amiloid prekürsör protein
ApoA1:	Apolipoprotein A1
ApoAII:	Apolipoprotein AII
AS:	Ankilozan Spondilit
AST:	Aspartat transaminaz
ATTR:	Transtretin amiloidozu
A β :	Amiloid β proteini
A β 2M:	Amiloid β 2-mikroglobulin
BNP:	Brain natriüretik peptit
CRP:	C-reaktif protein
<i>dl:</i>	<i>Desilitre</i>
DM:	Diabetes mellitus
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
EMG:	Elektromyografi
GFR:	Glomerul filtrasyon hızı
GGT:	Gama glutamil transpeptidaz
GİS:	Gastrointestinal sistem tutulumu
<i>g:</i>	<i>Gram</i>
HE:	Hematoksilen ve eozin
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT:	Hipertansiyon
<i>IU:</i>	<i>İnternasyonal ünite</i>
IFN- γ :	İnterferon gama

IL:	İnterlökin
IAPP:	İslet amiloid polipeptit
KCFT:	Karaciğer fonksiyon testleri
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<i>l:</i>	<i>Litre</i>
LDH:	Laktat dehidrojenaz
<i>mg:</i>	<i>Miligram</i>
MHC:	Major doku uygunluk kompleksi
MGUS:	Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati
<i>mmol:</i>	<i>Milimol</i>
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NLRP3:	Nod benzeri reseptör proteini 3
<i>ng:</i>	<i>Nanogram</i>
PLKA:	Primer lokalize kutanöz amiloidozis
RA:	Romatoid artrit
SA:	Serum amiloid A
SAP:	Serum amiloid P
SDBY:	Son dönem böbrek yetmezliği
TNF:	Tümör nekroz faktörü
TSAT:	Transferrin saturasyonu
<i>U:</i>	<i>Ünite</i>

TABLolar

Tablo 1. AA amiloidoz nedenleri	8
Tablo 2. Amiloidozu olan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları	20
Tablo 3. Hastaların ilk başvuru yerleri	20
Tablo 4. Amiloidoz tiplerinin dağılımı.....	22
Tablo 5. Amiloidozu olan hastalarda organ tutulumları	23
Tablo 6. AA Amiloidoza neden olan hastalıklar	23
Tablo 7. AA ve AL amiloidoz olan hastaların şikayet ve fizik muayene bulguları	24
Tablo 8. AA ve AL amiloidoz olan hastaların klinik ve laboratuvar verileri	25
Tablo 9. AA ve AL amiloidoz arasında istatistiksel anlamlı farklar	26
Tablo 10. RRT ihtiyacı olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ..	28
Tablo 11. Böbrek sağ kalımına etkili faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi ...	29
Tablo 12. Ölen ve sağ kalan hastaların istatistiksel olarak anlamlı verileri	30
Tablo 13. Hasta sağ kalımına etkili faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi	31

ŞEKİLLER

Şekil 1. Amiloidoz tanısı koyulan doku ve organ biyopsi yeri dağılımları	21
Şekil 2. 50 yaş altı ve 50 yaş üzeri hastaların sağ kalımı	31
Şekil 3. AAA ve AAA dışı hastalıklara bağlı amiloidozu olan hastaların sağ kalımları	32



TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgi, beceri ve tecrübelerinden her daim faydalandığım, her konuda yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. M. Oktay Tarhan'a;

Uzmanlık eğitimimde üzerimde emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen ve bütün değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

Tezin hazırlanması sürecinde destekleri için Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sülen Sarıoğlu'na, Nefroloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ali Çelik 'e, Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Hale Akpınar'a;

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Nefroloji Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Cihan Heybeli'ye;

Eğitimim süresince mesleki gelişimimde emekleri bulunan tüm yandal uzmanlarına;

Asistanlık sürem boyunca yardımlarını esirgemeyen, hep yanımda olan ve sonsuz katkıları bulunan eş kıdemlerim Dr. Elif Erkmen, Dr. Esra Erpek, Dr. Kenan Şakar, Dr. Neyran Özcan, Dr. Nubar Rasulova ve Dr. Fidan Nasrullayeva'ya;

İstatistik analiz konusunda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a;

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimi süresince de yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve bu günlere gelmemi sağlayan annem Gülperi Keskin, babam Bayram Keskin, abim Ferhat Keskin ve ablam Aslı Keskin'e

Sonsuz Teşekkürler...

Dr. Ümmügülsüm Keskin

ÖZET

Amaç: Amiloidoz, farklı organ ve sistemleri etkileyerek değişken klinik tablolarla seyreden sistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada fakültemizin veri tabanına kayıtlı amiloidozlu hastaların karakteristiklerini incelemeyi, bulgularımızı diğer merkezlerden bildirilen verilerle kıyaslamayı hedefledik.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2010- Aralık 2016 tarihleri arasında sistemik amiloidoz tanısı alan 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve verileri retrospektif olarak incelenmiştir

Bulgular: Yetmiş dokuz hastanın 37'sinin kadın olduğu (%46.8) ve ortalama yaşın 55.7 ± 15.8 yıl olduğu belirlendi. Ortalama izlem süresi 38.2 ± 27.3 ay olarak hesaplandı. Hastaların %78.4'ü AA, %17.7'si AL, %1.2'si ATTR tipleri tanımlanırken, 2 hastada amiloid tipi belirlenememişti. AA amiloidoz nedenleri arasında en sık sırasıyla ailevi akdeniz ateşi (AAA; %29.3), romatoid artrit (RA; %9.6), bronşiektazi (%9.6) olarak saptandı. En fazla biyopsi (%34.1) yapılan organ böbrekti. Hastalarda en sık başvuru sebebinin pretibial ödem olduğu görüldü (%37.9). Takipte hastaların %32.9'unda renal replasman tedavisi gereksinimi olduğu görüldü. Tek değişkenli analizde renal sağkalıma etkili faktörlerin tanı sırasında serumda bakılan kreatinin ($p < 0.001$), total protein ($p = 0.018$), albümin ($p = 0.010$), CRP ($p = 0.011$), ferritin ($p < 0.001$), ALT ($p = 0.011$), HDL ($p = 0.016$) ve hemoglobin ($p = 0.004$), lenfosit ($p = 0.005$) ile 24 saatlik idrarda protein atılım miktarı ($p = 0.001$), nefrotik sendrom varlığı ($p = 0.003$), erkek cinsiyet ($p = 0.013$) ve artmış böbrek ekojenitesi ($p = 0.001$) olduğu belirlendi. Çok değişkenli analizde serum kreatinin [OR=0.09; (%95 güven aralığı, 0.02-0.47); $p = 0.004$] ve albümin [OR=14.1; (%95 güven aralığı, 1.20-166.8); $p = 0.035$] değerlerinin renal sağkalımı öngörmeye bağımsız risk faktörü oldukları görüldü. Takip süresince hastaların %43'ü hayatını kaybetti. Hasta sağkalımına etkili faktörler tek değişkenli analizde yaş ($p < 0.001$), serum total bilirubin ($p = 0.042$), hipertansiyon varlığı ($p = 0.042$), malignite varlığı ($p = 0.038$) ve gastrointestinal sistem tutulumu ($p = 0.05$) iken çok değişkenli analizde yaş faktörünün diğer etkenlerden bağımsız olarak mortaliteyi öngördüğü gösterildi [OR=1.06; (%95 güven aralığı, 1.02-1.10); $p = 0.002$]. Elli yaş üzeri hastalarda ölüm oranı daha fazla bulundu ($p = 0.004$). AAA'ya bağlı amiloidozu olan hastalarda sağ kalım anlamlı olarak daha uzundu ($p = 0.035$).

Sonuç: Amiloidozlu hastalarda tanı sırasındaki serum kreatinin ve albumin düzeyi renal sağkalımı öngören faktörler iken, hasta yaşı mortaliteyi öngördürücü bağımsız

risk faktörü olarak belirlenmiştir. AAA'ya bağlı amiloidozlu hastaların sağkalım süresi diğer inflamatuvar etyolojilere ikincil amiloidozlu hastalara kıyasla daha uzun iken bu durum genç hasta yaşına bağlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Amiloidoz, böbrek yetmezliği, Ailevi Akdeniz Ateşi, böbrek sağ kalımı, mortalite



ABSTRACT

Introduction And Aim: Amyloidosis is a systemic disease that affects different organs and systems, with variable clinical signs. In this study we aimed to examine the characteristics of patients with amyloidosis registered in the database of our faculty and aim to compare our findings with those reported by other centers.

Material and Method: Patients older than 18 years age diagnosed with systemic amyloidosis between January 2010 and December 2016 were included in the study and the data were analyzed retrospectively.

Results: Thirty-seven of the 79 patients were female (46.8%) and the mean age was 55.7 ± 15.8 years. The mean duration of follow-up was 38.2 ± 27.3 months. 78.4% of the patients were diagnosed with AA, 17.7% with AL and 1.2% with ATTR type, whereas 2 patients had no amyloid type. The most common causes of AA amyloidosis were family mediterranean fever (FMF, 29.3%), rheumatoid arthritis (RA, 9.6%) and bronchiectasis (9.6%). Pretibial edema was the most frequent complaints (37.9%). Renal replacement therapy was required in 32.9% of patients during follow-up. In univariate analysis; baseline serum creatinine ($p < 0.001$), total protein ($p = 0.018$), albumin ($p = 0.010$), CRP ($p = 0.011$), ferritin ($p < 0.001$), ALT ($p = 0.011$), HDL ($p = 0.016$), hemoglobin ($p = 0.004$), lymphocyte ($p = 0.005$), protein excretion in 24 hours urine ($p = 0.001$), nephrotic syndrome ($p = 0.003$) and increased renal echogenicity ($p = 0.001$) were the effective factors for renal survival. Serum creatinine [OR = 0.09; (95% confidence interval, 0.02-0.47); $p = 0.004$] and albumin [OR = 14.1; (95% confidence interval, 1.20-166.8); $p = 0.035$] were independent risk factors for prediction renal survival in multivariate analysis. 43% of the patients died during the follow-up period. Age ($p < 0.001$), serum total bilirubin ($p = 0.042$), hypertension ($p = 0.042$), malignancy ($p = 0.038$) and gastrointestinal system involvement ($p = 0.05$) were the most effective factors for patient survival whereas age was independent risk factor to prediction of mortality in the multivariate analysis [OR=1.06; (95% güven aralığı, 1.02-1.10); $p=0.002$]. Mortality rates were higher in patients older than 50 years old ($p=0.004$). Survival was significantly longer in patients with FMF-associated amyloidosis ($p = 0.035$).

Conclusion: Serum creatinine and albumin levels were the predisposing factors for renal survival in patients with amyloidosis, whereas patient age was independent risk factor to mortality. While the survival of patients with FMF-associated

amyloidosis is longer than patients with amyloidosis secondary to other inflammatory etiologies, this can be attributed to younger patient age.

Key words: Amyloidosis, renal failure, Familial Mediterranean Fever, renal survival, mortality





1. GİRİŞ ve AMAÇ

Amilodoz, proteinlerin hatalı katlanması sonucu oluşan, dallanma göstermeyen ve belirli bir uzunluğu olmayan fibrillerin ekstraselüler birikimi ile karakterize hastalık grubudur. Tanısı histopatolojik değerlendirmeye dayanır (1). Amilodoz birikimi ile zamanla doku ve organlarda işlev bozukluğu meydana gelir. Tutulum olan yere göre hastalarda çeşitli semptomlar ortaya çıkmaktadır (2).

Amilodoz; sistemik ya da lokalize, kalımsal ya da kazanılmış, primer ya da sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. AL amilodoz klonal plazma hücreleri tarafından üretilen immünglobulin lambda ya da kappa hafif zincirlerin dokularda birikmesiyle oluşur (3). Kronik inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA)'nın dokularda çökmesi ile AA amilodoz ortaya çıkmaktadır. Günümüzde sekonder amilodoz nedenleri arasında ilk sırayı romatizmal hastalıklar almıştır (4). Aβ2M amilodozda öncül protein beta-2 mikroglobulindir, uzun süre diyalize giren hastalarda görülür (5). Transtiretin (TTR) birikimine bağlı ailevi amiloidotik nöropati ve sistemik senil amilodoz, SAA birikimine bağlı Ailevi Akdeniz Ateşi herediter amilodozları oluşturmaktadır. Lokalize amilodozda amiloid materyali genellikle solunum yolu, cilt, üriner sistem, karaciğer gibi bir organa sınırlıdır (6).

Amiloid tipinin tespit edilmesi hastaya yaklaşımda, tedavi planının çizilmesi ve hastalığın klinik seyrinin ortaya konmasında önemlidir (7).

Sistemik amilodoziste sıklıkla görülen ve prognozun belirleyicisi olan renal tutulumdur (8, 9, 10, 11). Renal amilodoz proteinüri, nefrotik sendrom, ilerleyici böbrek yetmezliği şeklinde görülür. Hastalar tedavi edilmediği takdirde amilodoz ilişkili böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerlemektedir (11,12). Proteinürinin eşlik ettiği ödem en belirgin bulgudur ve bu hastalarda hipotansiyon sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda; renal sağ kalım ve hasta sağ kalımı üzerinde serum kreatininin yüksekliği, serum albümininin düşük olması, 24 saatlik idrarda proteinürinin fazla olması, ileri yaş kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (9, 13,14,15).

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde 2010 Ocak- 2016 Aralık yılları arasında amilodoz tanısı alan hastaların retrospektif değerlendirilmesiyle kendi veri tabanımızı oluşturmayı ve ulusal-uluslararası diğer verilerle karşılaştırarak epidemiyolojik bilgi edinmeyi hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Amiloidoz Tanımı

Amiloidoz, birbirinden farklı amiloid öncü proteinlerin hücre dışı birikimi ile karakterize; tanısı histopatolojik değerlendirmeye dayalı nadir görülen hastalık grubudur (16). Günümüzde yapısal olarak birbirinden farklı 36 proteinin amiloidoza neden olduğu bilinmektedir (17).

Amiloidoz terimi 1854 yılında Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır. Amiloidoz birikimlerinin iyot ve sülfirik asit ile nişasta bezeri reaksiyon vermesi nedeni ile amiloid ismini kullanmıştır (18,19).

Hastalar amiloid öncüsünün türüne, birikim yerine ve birikim miktarına bağlı olarak geniş bir yelpazede klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Sistemik hastalıklarda birikim böbrek, karaciğer, mide, bağırsak, beyin, kalp gibi organlarda olurken, lokalize amiloid birikimleri Alzheimer hastalığı, tiroid medüller kanseri, kutanöz amiloidoz gibi hastalıkların gelişiminde rol oynar (20).

Amiloidoz kronik enflamasyona bağlı oluşabileceği gibi plazma hücre hastalıklarında da görülebilir. Bir grup amiloidoz gelişiminde ise genetik faktörler rol almaktadır.

2.2. Amiloid proteinleri ve fibril oluşumu

Amiloid proteinleri, proteinlerin hatalı katlanması sonucu katı, dallanma göstermeyen fibrillerden oluşur. Fibril oluşumunda hatalı katlanan proteinler fibril çekirdeğini oluşturmak üzere yavaş yavaş oligomerize olurlar. Fibriller belli bir yoğunluğa ulaştıktan sonra uzama aşaması başlar. Oluşan fibril çekirdeği doğal proteinlerle de etkileşime girerek uzamayı devam ettirir. Uzama aşaması her fibril türünde farklı olduğundan belli bir uzunlukları yoktur. Bu fibriller elektron mikroskopunda genişlikleri 8 -10 nm arasında görünürler. Polipeptid zincirlerin uzun eksenine paralel çapraz β -tabakalar oluşturmaktadır. Bu fibriller kolaylıkla çözünmeyen bir yapıda ve proteolitik enzimlere dirençlidir (1,21).

Farklı ve karasız protein yapıları, öncü proteinlerin aşırı β -plili tabaka yapısına sahip olmaları, glukozaminoglikan, apolipoprotein E gibi hücre dışı bileşenleriyle etkileşim, doku pH gibi lokal faktörler fibril oluşumunu tetiklemektedir (22,23). Ortamda bulunan heparan sülfat, dermatan sülfat, laminin, tip 4 kollajen, apolipoprotein E, amiloid P komponenti gibi diğer faktörler fibril oluşumu ve stabilizasyonuna katkıda bulunmaktadır (24,25,26). P komponenti, akut faz reaktanı olarak görev alan serum amiloid P (SAP) proteininden kaynaklanmaktadır. SAP, kalsiyum aracılığı ile amiloid fibrillerine bağlanabilir ve fibrilleri proteolitik yıkımdan

korur (27,28). Tüm amiloid türlerinde SAP bulunmaktadır. Bu nedenle radyoiyot işaretli SAP sintigrafisi ile amiloidozun vücuttaki dağılımı ve miktarı belirlenebilir (29,30,31).

Hematoksilen ve eozin (HE) boyası ile amorf hiyalin materyali olarak görülen amiloid çökeltileri, kongo kırmızısı ile polarize ışık altında elma yeşili birefringence verir (1,32). Kongo red boyasından daha az kullanılan Tioflavin T; amiloid'e bağlanarak sarı-yeşil floresan üretir (33).

X-ışını kristalografisi ve kızıl ötesi spektroskopi, fibrillerin β -pleated tabakalarda düzenlendiğini göstermektedir (34).

2.3. Amiloidoz Sınıflandırılması

Amiloidoz sistemik ya da lokalize, kazanılmış ya da herediter, primer ya da sekonder olarak sınıflandırılabilir (1).

Diğer bir sınıflama şekli de amiloid öncü fibrilleri oluşturan proteinlere göre yapılır. Bu sınıflama A+ X şeklinde yapılır. Burada A harfi 'amiloid'i temsil ederken X harfi biriken amiloid proteinini gösterir. Örneğin; AA amiloidoz'da serum amiloid A proteini birikirken, AL amiloidoz'da immunglobulin hafif (light) zincir birikimi olur.

2.3.1. Lokalize Amiloidoz

Amiloidoz tek bir organ ya da dokuda nodüler ya da mikroskobik olarak birikebilir. Öncü proteinler organ ya da dokuya spesifik olup sistemik dolaşımda görülmez. Lokalize formda en sık deri, genitoüriner sistem, akciğer, larinks, göz gibi organlar tutulur (35, 36,37,38,39). Lokalize amiloidoz sistemik amiloidozun bir parçası olabilir (40,41) ya da izlemde sistemik amiloidoz gelişebilir (42).

2.3.1.1. Senil Serebral Amiloidoz:

Senil serebral amiloidozda β -amiloid protein ($A\beta$) birikir. $A\beta$ proteini 21.kromozomda kodlanan amiloid prekürsör protein (APP)'den proteolitik yolla oluşmaktadır. Toplamda 40-42 aminoasitten meydana gelmiştir (43). $A\beta$ proteinleri içinde amiloidoz geliştirme açısından en potent olan 42 aminoasitlik formdur ve diğerlerine göre dokuda daha erken çöker (44). APP mutasyonları, amiloid β üretimini amiloidoz oluşumuna neden olur.

Amiloid öncü proteinler diffüz plaklar halinde birikir ve sonrasında nöritik plaklar oluşur (45). Amiloid β sağlıklı insanlarda da üretilmektedir (46). Ancak demansı olan hastalarda kognitif fonksiyonlarda azalmanın nedeni olarak beyin

parankiminde ve beyin-omurilik sıvısında Amiloid β oligomerlerinin birikimi gösterilmiştir (47). Alzheimer hastalığında'nda beyindeki plakların merkezinde ve kan damarları duvarlarında A β proteini birikir. Down sendromunda da 21.kromozomda bulunan APP geninin aşırı aktivasyonu sonucu A β birikimi görülür (48,49).

Serebral amiloidoz ilk zamanlarda bu iki hastalıkta görülse de sonraki yıllarda serebral amiloid anjiyopati, frontotemporal demans gibi diğer nörolojik hastalıklarda da gösterilmiştir (50).

Serebral amiloid anjiyopati beyin ve leptomeninkslerin küçük ve orta çaplı damarlarında amiloid β birikimi ile karakterizedir. Damar duvarında amiloid depolanması sonucu damar yapısı bozulur. Hem kanama hem de trombus gelişimine yatkınlık artar, spontan gelişen rüptür ve anevrizmalar sonucunda subaraknoid boşluğa veya ventikule açılan kanamalar görülebilir. Serebral amiloid anjiyopati 65 yaş üzeri olgularda intraserebral hemorajinin en sık sebebi olmakla birlikte az bilinmektedir. Sıklıkla sporadik olsa da ailesel bir sendroma veya Alzheimer hastalığına eşlik edebilir (51).

2.3.1.2. Endokrin Amiloidoz

Endokrin amiloidoz türleri de lokalize amiloidoz grubunda bulunmaktadır. Yaşlılarda sıkça görülmesi nedeni ile "senil amiloid" grubunda da gösterilmektedir. Endokrin tümörlerde lokalize amiloid birikebilir. Bu durumlarda amiloid öncüleri hormonlar veya proteinlerden kaynaklanır. Bu hormonlar atrial natriüretik faktör (ANF), kalsitonin, prolaktin, insülin ve pankreas adacık hücrelerindeki bir polipeptid (islet amiloid polipeptit; IAPP)'tir. IAPP tip 2 Diabetes Mellitus'a neden olan amiloid öncüsüdür. Bunun dışında tiroid medüller karsinomu, pankreasın adacık tümörleri, feokromositoma, midenin undiferansiye karsinomu, izole atrial amiloidoz endokrin amiloidoz örnekleridir (52,53,54).

2.3.1.3 Kutanöz Amiloidoz

Kutanöz amiloidoz nadir olarak görülmektedir. Klinikte semptom ve fizik muayene bulguları ile diğer dermatolojik hastalıklarla karışabilmekte; diğer yandan da çeşitli sistemik hastalıklara eşlik edebilmektedir. Primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır.

2.3.1.3.1. Primer Lokalize Kutanöz Amiloidoz

Primer lokalize kutanöz amiloidoz (PLKA) etiyolojisi, net olarak bilinmemektedir. Orta Doğu, Asya ve Çin 'de sık görülmektedir (55, 56, 57). PLKA oluşumunda ırk, ailesel ve çevresel faktörler, atopi, güneş ışığı, kronik irritasyon ve kadın cinsiyetin rolü olduğu gösterilmiştir (58). PLKA'da keratonisitler amiloid cisimciklerine dönüşür ve birikim epidermiste sınırlıdır; deri dışında diğer organlarda tutulum görülmez (55,59).

Makuler, papüler (likenoid) ve nodüler formları vardır. Bazı hastalarda iki formun birlikte bulunduğu bifazik amiloidoz görülebilir (56).

Makuler amiloidoz, kadınlarda daha çok görülür, kaşıntı eşlik etmeyebilir, genellikle lezyonlar interskapular bölgede bulunur. Klinikte post-inflamatuvar hiperpigmentasyon ile karışır (55,60). Liken amiloidoz, erkeklerde daha çok görülür, sıklıkla kaşıntı eşlik eder, lezyonlar ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde papül ya da plaklarla karakterizedir (55,57,61). Nodüler form çok daha nadirdir ve olguların çoğu kadındır. Lezyonlar gövde ve ekstremitelerde görülür (55,62).

PLKA tek başına görülebileceği gibi; uzun süreli takipte hastalar; diabetes mellitus, sjögren sendromu, multiple myeloma gibi hastalıklar açısından araştırılmalıdır. Etkili bir tedavi olmadığı ve nüks yaygın olduğu için nodüler kutanöz amiloidoz tedavisi zordur.

2.3.1.3.2. Sekonder Lokalize Kutanöz Amiloidoz

Maküler, likenoid ya da poikilodermatöz amiloidozlar olarak karşımıza çıkabilmekte ve çoğunlukla kronik dermatitlere sekonder oluşabilmektedir, klinik önemi yoktur (55,57).

2.3.2. Sistemik Amiloidozis ve Tipleri

Sistemik amiloidozlar ilerleyici, morbidite ve mortaliteye sebep olan hastalıklardır. Amiloidoz vücutta birçok organ ve dokuyu tutabilmekte ve tutulum olan yere göre çeşitli semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hastalar halsizlik, kilo kaybı, dilde büyüme, yutma güçlüğü, karın ağrısı, bulantı, kabızlık, ishal, bacaklarda ödem, nefes darlığı, ellerde ayaklarda uyuşma-karınalanma, deride kalınlaşma, kolay zedelenme, bağırsak-mesane disfonksiyonu ile karşımıza çıkabilir (2).

Sistemik amiloidoz olarak sınıflandırılan grupta; AL (primer) amiloidoz, AA (sekonder, reaktif) amiloidoz, A β 2M (hemodiyalize bağlı gelişen) amiloidoz, ATTR amiloidoz (senil sistemik amiloidoz), Herediter sistemik amiloidoz yer almaktadır.

2.3.2.1. AL Amiloidoz (Primer Amiloidoz)

AL amiloidoz plazma hücreleri tarafından sekrete edilen tamamlanmamış immünglobulin (Ig) hafif zincirlerinden, hafif zincirlerin amino-terminal parçalarından veya her ikisinden meydana gelir (3,63). Amiloidojenik hafif zincir, amiloid fibrilleri formunda dokularda birikir. Amiloidoz fibrillerinin çoğu lambda hafif zincirinden köken alır (3).

AL amiloidoz gelişmiş ülkelerde görülen en sık sistemik amiloidoz tipidir (64). Beyin dışında bütün organları tutabilir ve genellikle kötü seyirlidir (64,65). Hastalar en sık nefrotik sendrom, kardiyomyopati semptomları, hepatomegali ve nöropati ile karşımıza çıkmaktadır. Diğer non-spesifik semptomlar nedeni ile tanı gecikmesi olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada AL amiloidozu olan hastaların %40'ında semptomların başlamasından 1 yıl sonra tanı konulamadığı gösterilmiştir (66). Benzer şekilde MGUS nedeni ile takipli hastalarda da tanının geciktiği görülmüştür (67).

AL amiloidozda patolojik tanı koyulduktan sonra plazma hücre hastalığını değerlendirmek için serum ve idrarda elektroforez ve immünfiksasyon, serum immünglobulinler, kappa ve lambda, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (gerekirse FISH), kemikteki litik lezyonları değerlendirmek için radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. Eşlik eden organ hasarını değerlendirmek için BNP, proBNP, EKG, EKO, kardiyak MRG, 24 saatlik idrarda protein atılımı, serum kreatinin ve GFR düzeyi, KCFT, periferik sistem muayenesi ve EMG yapılabilir.

AL amiloidoz diğer amiloidoz türlerine göre çok daha hızlı ilerler ve tedavi edilmezse genellikle ölümcül seyreder. Son yıllarda AL amiloidoz tedavisindeki gelişmelerle, hematolojik hastalığın remisyonu ya da en azından amiloidojenik hafif zincir yapımının baskılanması sağlanabilmektedir.

2.3.2.2. AA Amiloidoz (Reaktif amiloidoz, sekonder amiloidoz)

AA amiloidoz'da biriken öncü protein serum amiloid A (SAA) proteindir. SAA, akut faz reaktanı olarak görev alır ve yüksek yoğunluklu lipoprotein 3 (HDL-3)'ün bir apolipoprotein bileşenidir (68). İnflamasyon sırasında interlekin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile hepatositler ve histiyositik hücreler tarafından sentezlenir (69-71), serumda konsantrasyonu 1000 kat ya da daha fazla artabilir (72,73).

İnsanlarda 11.kromozomun 15p bölgesinde 4 adet SAA geni bulunmaktadır (74,75). SAA1 ve SAA2 genleri akut faz yanıtı olarak görev alırken (76) ; SAA3 ve SAA4 ise sadece yapısal olarak tanımlanmıştır (77). SAA'nın, adezyon moleküllerinin daha aktif olmasını sağladığı, nötrofiller üzerinde kemotaktik rol oynadığı , CD4+ T hücreleri tarafından interferon gama (IFN- γ) salgılanmasını, metalloproteinaz ve sitokin sekresyonunu uyardığı düşünülmektedir (78-80).

Sekonder amiloidoz tüberküloz, bronşiektazi, osteomyelit gibi enfeksiyon hastalıkları, romatoid artrit (RA), ailevi akdeniz ateşi (AAA), ankilozan spondilit (AS) gibi romatolojik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Hodgkin lenfoma, böbrek hücreli karsinom gibi malignitelere ikincil görülebilir (9).

Geçmiş yıllarda enfeksiyon hastalıkları sekonder amiloidozun en sık sebebi iken bu hastalıkların etkin antibiyotiklerle tedavilerindeki başarılarından sonra sekonder amiloidoz nedenleri arasında ilk sırayı romatizmal hastalıklar almıştır (4).

AA amiloidozda en sık tutulan organ böbrektir (8-11,81). Hastalar tipik olarak son dönem böbrek hastalığına yol açan nefrotik sendrom ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile başvururlar (82). Bu hastalarda ölüm nedeni genellikle son dönem böbrek yetmezliğinin komplikasyonlarıdır (70).

AA amiloidoz altta yatan inflamatuvar hastalık aktif kaldığı sürece ilerleyici olup organ yetmezliklerine ve ölüme yol açar (8,83). Bu nedenle AA amiloidoz tedavisinde önemli olan basamak altta yatan hastalığın tedavisidir. İnflamatuvar hastalığın tedavisi ile birlikte SAA konsantrasyonu azalmakta, amiloidoz birikimi azalmakta ve amiloidozun neden olduğu böbrek hastalığı, protein atılımı stabil halde kalmakta ya da gerilemektedir.

AA amiloidozun insidans ve prevalansı ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde en sık görülen neden Ailevi Akdeniz Ateşi'dir (12,13,84). AA amiloidoza neden olabilecek diğer hastalıklar tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. AA amiloidoz nedenleri

<p>İnflamatuvar artritler Romatoid artrit Ankilozan Spondilit Erişkin Stil hastalığı Juvenil İdiyopatik Artrit Psöriatik Artrit Gut</p> <p>İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Ülseratif Kolit Crohn Hastalığı</p> <p>İmmün Yetmezlikler Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Hipogamaglobulinemi Bruton Hastalığı HIV/AIDS</p> <p>Diğerleri Obezite (?) Sarkoidoz</p> <p>Hereditör Otoinflamatuvar Hastalıklar Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Hiperimmunglobulin D Sendromu Muckle-Wells Sendromu TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)</p>	<p>Neoplastik Hastalıklar Castleman Hastalığı Hodgkin Hastalığı Waldenstrom Makroglobulinemi Saçlı Hücreli Lösemi Hepatik Adenom Renal Hücreli Karsinom Akciğer Adenokarsinomu Bağırsak Adenokarsinomu Mezotelyoma</p> <p>Kronik Enfeksiyonlar Bronşiektazi Osteomyelit Tüberküloz Kronik Pyelonefrit Lepra Whipple Hastalığı Kronik Kutanöz Ülser Hepatit B(?)</p> <p>Sistemik Vaskülitler Behçet Hastalığı Poliarteritis Nodosa Dev Hücreli Arterit Takayasu Arteriti Polimyalji Romatika</p> <p>Kronik Enfeksiyonlara Zemin Hazırlayan Durumlar Kistik Fibrozis Epidermolizis Bülloza Jejuna- ileal Bypass Parapleji</p>
---	---

2.3.2.3. Aβ2M Amiloidoz (Diyaliz İlişkili Amiloidoz)

Diyaliz ilişkili amiloidozda beta-2-mikroglobulin (β2M) birikir. β2M, MHC Class-1 molekülü komponentidir. Sağlıklı kişilerde böbreklerden atılır, diyalize giren hastalarda diyaliz membranından süzülmediği için serumdaki seviyesi yükselir (85).

Diyaliz amiloidozu, diyalizin ilk yıllarında nadir olarak görülürken, 5-10 yıl sonra β2M birikmeye başlar ve görülme sıklığı diyaliz süresi ile paralellik gösterir. Sadece hemodiyalize giren hastalarda değil periton diyalizi uygulanan hastalarda da

görülmektedir. Öte yandan, diyaliz tedavisi uygulanmamış son dönem böbrek hastalarında da β 2-M amiloidozunun gelişebileceği gösterilmiştir (86-89).

Diyaliz tedavisinin tipi, süresi, düşük akım diyaliz tekniği, hastanın yaşı, diyaliz öncesi kronik böbrek hastalığının süresi ve şiddeti diyalize bağlı amiloidoz oluşma riskini belirlemektedir (90).

β 2M 'nin kollajene afinitesi yüksektir (91); bu yüzden diyaliz amiloidozunun hedefi kas iskelet sistemidir, birikimler sinovium, eklemler ve tendon kılıflarında görülmektedir. En sık karşılaşılan bulgular karpal tünel sendromu, skapulohumeral periartrit ve osteoartropatidir (92). Tanı için altın standart biyopsi ile elde edilen materyelin polarize ışık altında incelenmesi ve daha sonra immünohistokimyasal yöntemle amiloid birikiminin β 2-M yapısında olduğunun gösterilmesidir. Tanıda kullanılan diğer yöntemler direkt radyolojik görüntüleme, ultrasonografi ve sintigrafidir.

Tedavi semptomatiktir. Renal transplantasyon, hastalığın ilerlemesini engelleyen yöntemlerden bir tanesidir (93). Transplantasyondan sonra hastalarda semptomatik iyileşme olsa da daha önceden birikmiş olan amiloid birikimi üzerine olan etkisi tartışmalıdır (94). Günümüzde diyaliz tekniklerinin geliştirilmesiyle A β 2M amiloidozis görülme sıklığı azalmıştır (95,96).

2.3.3. Herediter Amiloidoz

Herediter amiloidozlar, spesifik bir proteindeki mutasyonlar sonucu oluşan bir grup hastalıktır. Bu mutasyonlar genellikle polimorfizm, posttransyonel modifikasyon ya da nokta mutasyonlar, delesyonlar nedeni ile oluşmaktadır (97). Bu hastalıkların bir diğer özelliği, bunların genellikle sınırlı coğrafik bölgelerde görülmesidir. Bunlar arasında en iyi bilinen ve ülkemizde sık görülen Ailevi Akdeniz Ateşi'dir (12) .

2.3.3.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde biriken protein SAA'dır. Otozomal resesif olarak kalıtılır (98). Türklerin yanı sıra Yahudiler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülür (99,100). AAA, otoinflamatuvar hastalıklar grubundadır ve bu hastalıkta ilk etkilenen doğal bağışıklık sistemidir.

AAA hastalarında mutasyona uğramış gen, 16. kromozomun kısa kolunda yer alan pyrin kodlayan MEFV genidir (101,102). Pyrin, nod benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) inflamasyon kompleksinin bir parçasıdır. Normalde pyrinin inflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir. Oluşan mutasyonlar sonucu inflamazomlar kaspaz-1 enzimini aktive eder, bu da IL-1 β 'nin salınmasına neden

olur ve inflamasyon artar (103). Bu mutasyonların çoğu, herhangi bir klinik fenotipe neden olmaksızın nadirdir ve esas olarak AAA'nın yaygın olmadığı popülasyonlarda gözlenir (101). En sık görülen patojen mutasyonlar M694V, V726A, M680I ve M694I iken, E148Q taşıyıcılar arasında en sık görülen varyanttır (104,105). E148Q yüksek bir taşıyıcı oranına (>% 10) sahiptir ve homozigot vakalarda bile bir AAA fenotipine neden olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar bunun bir mutasyon olarak değil, bir polimorfizm olarak kabul edilmesi gerektiğini iddia etmektedirler (106).

Hastalığın en önemli özelliği ataklar halinde seyretmesidir. Atak aralıkları düzensizdir ve hiçbir uyaran olmadan başlayabilir. Genellikle 48-72 saat sürer ve kendiliğinden geriler. Artan IL-1 β ile non-enfeksiyöz inflamasyon ortaya çıkar ve hastalarda ateşin eşlik ettiği poliserozit atakları görülür. Ateş 38-40 °C dereceye kadar ulaşabilir. Ateş birkaç saatten dört güne kadar yüksek kalabilir, fakat genellikle 24 saatte düşer (107-109).

İnflamasyona bağlı oluşan karın ağrısı akut batın bulguları ile karışabilir. Bu yüzden pek çok hastada apendektomi ya da tanı amaçlı yapılan laporoskopi öyküsü mevcuttur (110). Atak sırasında hastalarda kabızlık, sonrasında ishal görülmektedir. Plevral ve perikardiyal inflamasyona bağlı hastalarda %30 oranında öreziye bağlı göğüs ağrısı olabilir (111). Plörit genellikle tek taraflıdır, hastalarda inspirasyonla ağrı artar, tutulan tarafta plevral efüzyon gelişebilir ve muayenede solunum sesleri azalabilir. Perikardit (%3) gelişebilir, ancak tamponad ve restriktif perikardit nadirdir (112).

Ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen üçüncü klinik bulgu eklem tutulumudur (113). Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda ise artralji şeklinde görülür. Artrit genellikle eklemde tahribat yapmayan monoartiküler tutulum yapar. En sık tutulan eklemler diz, ayak bileği ve dirseklerdir. Eklem atakları birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Hastaların %95'inde akut artrit atakları görülürken, %5'inde kronik artrit görülebilir (114). AAA olan hastalarda alt ekstremitelerde erizipel benzeri döküntü görülebilir (107). Bunun dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da AAA'da görülebilen mukokütanöz lezyonlardır (115).

AAA'da inflamasyon bakılanmadığı sürece SAA konsantrasyonu artar ve amiloidoz gelişir. En sık tutulan organ böbrektir. Proteinüriyi takiben nefrotik sendrom, sonrasında son dönem böbrek yetmezliği gelişir.

Düzenli kolşisin tedavisinin AAA hastalarının büyük çoğunluğunda atakların sayısı ve şiddetini azaltmasının yanında tüm hastalarda amiloid gelişimini önlediği

gösterilmiştir. Kolşisin, diyaliz tedavisi ve transplantasyonla yaşam süresinin uzaması ile diğer organlarda da amiloidoz gelişebilir (107).

2.3.3.2. Ailesel Amiloidozlar

Ailesel Amiloidozlar çoğunlukla otozomal dominant geçiş gösterir. Ailevi amiloidoz gelişimine en sık neden olan öncü protein transtiretin (TTR), bunun yanında apolipoprotein AI (AApoAI), apolipoprotein AII (AApoAII), fibrinojen (Afib), lizozim (Alys), gelsolin (Agel) ve cystatin C birikimleri de görülebilmektedir (116).

2.3.3.2.1. Transtretin Amiloidozu (ATTR)

TTR esas olarak karaciğerden, yaklaşık %5 kadar da beynin koroid plexusundan ve retinal pigment epitelinden sentezlenir. Davranış ve kognitif fonksiyonların düzenlenmesinde, sinir rejenerasyonunda ve aksonal büyümede önemli role sahiptir (117). Tiroksin hormonu ve A vitamininin taşınmasını sağlar (118).

TTR'nin iki tipi vardır. Mutant TTR kalıtsal tip amiloidozu neden olurken; vahşi tip TTR yaş ile ilişkili amiloidozu neden olur (17). TTR'nin en sık görülen mutasyonu 30. pozisyondaki valin yerine metioninin geçmesidir (119). TTR mutasyonları sonucu oluşan fibriller kalp, sinir ve diğer dokularda birikerek ailesel amiloid kardiyomyopatiye, ailesel amiloid polinöropatisine (FAP) ve leptomeningeal amiloidozise neden olmaktadır (120). TTR mutasyonlarının çoğu, hem nörolojik hem de kardiyak bozuklukların mevcut olduğu karışık bir klinik fenotipe yol açmaktadır. Nöropatinin baskın olduğu tipte ortalama sağkalım 5-15 yıl (121) iken kardiyomyopatinin baskın olduğu tipte 2,5-4 yıldır (122).

Ailesel amiloid polinöropatisinde otonom ve periferik sinir sisteminde amiloid depolanması görülür. Hastalarda ellerde parmaklarda uyuşma, karıncalanma, duyu kaybı ya da otonom sinir sistemin etkilenmesine bağlı ortostatik hipotansiyon, impotans, ishal, idrar- gaita inkontinansı görülebilir. Ailevi amiloidoziste kalp yetersizliği, restriktif kardiyomyopati, ileti sistemi tutulumu, perikard konstriksiyonu ile klinik prezentasyon gösterebilir. Kalp yetmezliği ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan herhangi bir hastada amiloid kardiyomyopatiden şüphelenilmelidir (123).

Karaciğer transplantasyonu, kalıtsal ATTR amiloidozunda tek tedavi yöntemidir ve dolaşımdaki mutasyona uğramış TTR'nin% 99'unu ortadan kaldırır. Karaciğer transplantasyonu sonrası medyan hayatta kalma oranı 20 yıldan fazladır ve 10 yıllık sağkalım % 85 civarındadır. Bununla birlikte, transplantasyon sonrası

nöropati düzelirken kardiyomyopati genellikle düzelmez. Yaş, val30met mutasyonu ve nakil anındaki hastalığın şiddeti karaciğer nakli başarısını etkileyen faktörlerdir (124).

2.3.3.2.2. Apolipoprotein A1 Amiloidozu (AApoA1)

Apolipoprotein A1 yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'in yapısında bulunur, 11. kromozomda kodlanmaktadır. Burada gelişen mutasyonlar sonucu farklı fenotipler ortaya çıkar. ApoA1 amiloidozda, amiloidoza neden olan birçok mutasyon tespit edilmiştir, bu mutasyonların pozisyonu, organ tutulumunun dağılımını belirlemektedir. Proteinin amino terminal kısmındaki mutasyonlar, böbrek, karaciğer ve bazen kalp tutulumu ile ilişkili iken, karboksi terminal kısmındaki mutasyonlar kalp, deri ve sıklıkla laringeal tutulumla ilişki göstermektedir (125). Apo A1'de en sık bulgu böbrek yetmezliğidir (126).

2.3.3.2.3. Apolipoprotein AII Amiloidozu (AApoAII)

Apolipoprotein AII yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'in yapısında bulunur, 1.kromozomda kodlanmaktadır. Erken yaşlarda ortaya çıkan ve yavaş ilerleyen böbrek yetmezliği görülür (127).

2.3.3.2.4. Fibrinojen Hafif Zincir Amiloidozu (AFib)

Fibrinojen alfa zincir geni 4.kromozom üzerinde bulunur. Afib, fibrinojendeki amiloidogenik mutasyonlar sonucu oluşur (128). E526V, dünyanın her yerinde görülen en yaygın mutasyondur. Bu mutasyonlar renal patoloji ile karakterizedir. Klinik olarak proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği görülür (129). Kesin tanı böbrek biyopsisi ile konur. Dalak ve adrenal bez tutulumu eşlik edebilir. Ayrıca, amiloid birikimi bazı hastalarda ateroskleroz veya kardiyomyopati ile sonuçlanır. Genel olarak, AFib amiloidli hastaların sadece % 46'sında aile hikayesi vardır, vakaların çoğu sporadiktir. AFib'in ilerleme hızı, hem AL amiloid hem de diğer bazı kalıtsal amiloidoz formlarıyla karşılaştırıldığında yavaştır (130).

2.3.3.2.5. Lizozim Amiloidozu (ALys)

Lizozim 12.kromozomda yer alır ve bakteriolitik bir enzimdir. Klinik olarak yavaş ilerleyen böbrek yetmezliği, karaciğer ve lenf nodu tutulumu ile karakterizedir (125).

2.3.3.2.6. Gelsolin Amiloidozu (AGel)

Gelsolin aktin bağlayıcı bir proteindir. Gelsolin mutasyonunda gelsolinin bir bölümü amiloid fibrilleri ile ilişkiye girer. Tüm iskelet kasları tutulabileceğinden gelsolin amiloidinde organ transplantasyonu yapılmamaktadır. Renal tutulumu rağmen çoğu hastada böbrek fonksiyonları normal seviyededir. Hastalarda kranial nöropati, korneal distrofi görülmektedir (131).

2.3.3.2.7. Sistatin C Amiloidozu (ACys)

Sistatin geni 20. kromozomunda bulunur. Oluşan mutasyon sonucu genç hastalarda amiloid anjiyopati, serebral hemoraji görülebilmektedir (132).

2.3.3.2.8. ALECT2 Amiloidozu

Lökosit kemotaktik faktör 2 (ALECT2) patojenik mekanizmanın tam olarak anlaşılamadığı amiloidogenik bir proteindir. Hastalarda yavaş ilerleyen böbrek yetmezliği ve hepatik tutulum görülmektedir. Sağkalım, AL ve AA amiloidozu göre daha iyidir (133).

2.3.3.3. Sistemik Senil Amiloidoz

Bu formda görülen birikim vahşi tip transtretin proteindir (134). Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. En önemli tutulum yeri kalptir, renal tutulum nadirdir. Kardiyak tutulumu olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi kalp yetmezliği, restriktif kardiyomyopati, ritim bozuklukları ile karşımıza çıkabilir. AL amiloidozun kalp tutulumu ile karşılaştırıldığında; hastaların hayatta kalma süresi daha uzundur (135).

2.4. Epidemiyoloji

Amiloidoz prevalans ve insidansını gösteren kesin veriler literatürde bulunmamaktadır, çoğunlukla retrospektif vaka serileriyle rapor edilmiştir. Amiloidoz görülme sıklığı yaş, amiloidoz tipi ve coğrafi konuma göre değişiklikler gösterir. Amiloidoz, yaş olarak bakıldığında çocuklara göre yetişkin grupta daha sık görülür (136).

AL amiloidoz batı ülkelerinde en sık görülen amiloidoz türüdür, görülme sıklığı yaşla birlikte artar, tanı anındaki ortalama yaş 64'tür ve cinsiyet olarak erkeklerde daha sık görülmektedir (137). Gelişmekte olan ülkelerde altta yatan

enfeksiyöz hastalıklar nedeni ile AA amiloidoz daha sık görülmektedir (9). Allta yatan romatolojik hastalıkların kadınlarda daha çok görülmesinden dolayı AA amiloidoz, AL amiloidozun tersine kadınlarda daha sık görülmektedir (138). Ermeni, Arap ve Türklerin yoğunlukta olduğu Akdeniz ülkelerinde AA amiloidoz nedeni olarak, Ailevi Akdeniz Ateşi diğer ülkelere oranla daha fazla görülmektedir (107).

A β 2 mikroglobulin amiloidozu ise uzun süre (>5-10 yıl) diyalize giren hastalarda ya da nadiren uzun süreli kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülür. Diyaliz tekniklerinin değişmesi ile görülme sıklığı azalmaktadır (96) .

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada yaşlılarda vahşi tip ATTR amiloidoz sıklığı %85 bulunmuştur (139). İngiltere'de yapılan bir diğer çalışmada ise vahşi tip ATTR amiloidozun kadınlarda erkeklere göre 8 kat fazla olduğu gösterilmiştir (140).

2.5. Organ ve Sistem Tutulumları

Amiloidoz vücutta birçok organ ve dokuyu tutabilmekte ve tutulum olan yere göre çeşitli semptom ve klinik tablolar ortaya çıkmaktadır.

Sistemik amiloidozda en sık tutulan ve prognozun belirleyicisi olan böbrek tutulumudur (8-11). Hastalar asemptomatik proteinüri, nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliği ile karşımıza çıkabilir. Amiloid nefropati AA ve AL amiloidozda sık görülür. Fibrinojen A-alfa ve apolipoproteinler AI, AII ve AIV de nefropatik amiloidozun diğer nedenleridir. Uzun süreli diyaliz tedavisi alan hastalarda A β 2M birikmektedir. Böbrekte vasküler yapılar, tübüller, glomerul, tubulointerstisyel alan ve toplayıcı yapılarda amiloidoz birikimi görülebilir. Glomerul tutulumunda proteinüri belirgin iken (141); vasküler tutulumda yavaş ilerleyen kronik böbrek hastalığı (proteinüri eşilik edebilir), tübül tutulumunda tip 1 (distal) renal tübüller asidoz, nefrojenik diyabet insipidus, fankoni sendromu gibi tübül disfonksiyonları görülür (142). Nadir olsa da renal amiloidozlu hastalarda kresantik glomerülonefrit ortaya çıkabilir (143). SDBY, nefrotik sendromu olanların yaklaşık olarak % 20'sinde gelişir ve genel olarak kötü hasta sağkalımı ile ilişkilidir (144).

Kardiyak tutulum sıklığı amiloidoz tipleri arasında değişmektedir. Amiloid kardiyomiyopatinin prognozu, özellikle hafif zincir amiloidozda yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Hastalarda dispne, ödem, asit, hepatomegali gibi sağ kalp yetmezliği bulguları yanı sıra senkop, aritmi, anjina görülebilir (145).

Amiloid infiltrasyonu sonucu elektrokardiyografide düşük amplitüd (QRS yüksekliğinin ekstremitte derivasyonlarında <5mm, göğüs derivasyonlarında < 10

mm olması) görülür. Pseudo infarkt paterni, atriyal fibrilasyon, çeşitli derecedeki A-V bloklar, artial flutter diğer EKG bulgularıdır (146,147).

Hastalarda en sık ve en erken görülen, en önemli ekokardiyografi bulgusu diyastolik disfonksiyondur, sistolik disfonksiyon daha geç oluşmaktadır. Amiloid infiltrasyonu sonucu interventriküler septumu içeren sol ventrikül duvar kalınlaşması görülür. Bazı hastalarda sol ventrikül obstrüksiyonuna bağlı hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati görülebilir. Amiloidoz tutulumu açısından bir diğer ipucu kalp kapakçıklarının kalınlaşmasıdır. Miyokard amiloid ve kollajen birikimine bağlı granüler benekli görünümüdür. Bu görünüm tek başına spesifik değildir, ancak diğer eko ve ekg bulguları ile amiloidozu düşündürür (148,149).

Kardiyak amiloidoz tanısı koymak için yardımcı bir diğer yöntem de kardiyak manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). Gadolinyum uygulandıktan sonra diffüz ve subendokardiyal olan, bell bir koroner dağılımı takip etmeyen geç gadolinyum paterni görülür. Kardiyak amiloidoz için sensitivitesi %93, spesifitesi %70'dir (150).

Gastrointestinal sistemde (GİS) oral kaviteden anüse kadar her düzeyde tutulum olabilir. AL ve AA amiloidoz yaygın olarak gastrointestinal sistemi etkiler; ATTR doğrudan ya da eşlik eden otonom nöropati ile disfonksiyona neden olabilir (2). Mukozal infiltrasyon, bakteriyel aşırı çoğalma ve pankreatik yetmezlik nedeni ile malabsorpsiyon gelişir, buna bağlı hastalarda kilo kaybı, steatore ve diyare görülmektedir (151). Hastaların %25-40'ında iskemi, enfarktüs, mukozal lezyonlara bağlı kanamalar meydana gelebilmektedir. (152). GİS tutulumu varlığını kanıtlamak için çoğu zaman endoskopik yöntemler kullanılır. Endoskopik ve histolojik olarak en diagnostik bulgular, duodenuma aittir (153).

Karaciğer tutulumunda amiloid birikimine bağlı hepatomegali görülür, hastalar genellikle asemptomatiktir, sistemik tutulumla bağlı kilo kaybı, halsizlik gibi genel semptomlar görülebilir. Hastalarda en sık görülen laboratuvar bulgusu alkalen fosfataz yüksekliğidir. Radyolojik olarak ultrasonografide parankim heterojen görülmektedir (154).

Amiloidozu olan hastalarda çeşitli nedenlerden dolayı kanamaya yatkınlık artmıştır. Bu nedenler arasında vasküler amiloid infiltrasyonu, fibril bağlayıcı faktör 10 azalması, karaciğer tutulumu nedeni ile koagülasyon faktörlerinin sentezinin azalması görülmektedir. Ayrıca böbrek yetmezliği, multiple myelom ya da amiloidoz tutulumuna bağlı splenomegali nedeni ile trombositopeni ve anemi görülmektedir (155).

Amiloidozun cilt tutulumu genellikle asemptomatiktir. Hastalar çocuklukla kozmetik nedenler nedeni ile başvurur. Klinik olarak hastalarda kolay morarma, renk değişiklikleri, cilt altı nodül, plak görülebilir.

Amiloidozun pulmoner bulguları arasında trakeobronşiyal infiltrasyon, plevral efüzyonlar, parankimal nodüller ve nadiren pulmoner hipertansiyon sayılabilir. Trakeobronşiyal infiltrasyon ses kısıklığı, stridor, hava yolu tıkanıklığı ve disfajiye neden olabilir; solunum yolu anormalliklerinin bronkoskopik veya cerrahi rezeksiyonu gerekebilir. Ailesel amiloid polinöropatisi veya sistemik senil amiloidozlu hastalarda vahşi tip veya mutant TTR alveollerde birikebilir (156,157).

Amiloidozun diğer bulguları arasında vasküler infiltrasyona bağlı iskemik semptomlar ve doku infarktüsü, üriner sistem tutulumuna bağlı hematüri, irritatif üriner semptomlar, kas iskelet sistemi tutulumuna bağlı artropatiler görülürken; bazı kalıtsal amiloidozlarda görme ve işitme kaybı görülmektedir(158,159).

2.6. Amiloidoz Tanısı

Amiloidoz kesin tanısı histopatolojik değerlendirme ile konur. Biyopsi abdominal yağ dokudan, minör tükrük bezlerinden, rektal mukozadan ya da direk tutulum olduğu düşünölen organdan alınabilir. Tek organ tutulumu dışındaki sistemik amiloidozlarda komplikasyon riskinin az olması nedeni ile öncelikle abdominal yağ dokudan aspirasyon yapılması önerilmektedir. Subkutan yağ doku aspirasyonu veya biyopsisi AL ve AA amiloidoz için sensitivite % 57-85 ve spesifite % 92-100 arasındadır (160). Diğer biyopsi duyarlı organlar arasında dil, periferik sinirler, myokard, kemik iliği, böbrek, karaciğer yer almaktadır.

Biyopsi materyalinin kongo kırmızısı ile boyandıktan sonra polarize mikroskopta elma yeşili görünmesi ile tanı konur, ancak bu yöntem amiloid tipini belirlemek için yeterli değildir. Amiloid birikintileri, ışık mikroskobu üzerinde amorf hiyalin materyali olarak görünür. İmmünohistokimyasal boyamalar protein alt biriminin tipini tanımlamak için kullanılabilir(161). Kronik enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalığı olmayan, ailede amiloidoz öyküsü olmayan hastalarda AL amiloidozdan şüphelenilmelidir. AL amiloidozdan şüphelenildiği zaman monoklonal plazma hücre artışını göstermek için serum ve idrar protein elektroforezi ve immünofiksasyon yapılır. Kemik iliği biyopsisi, monoklonal plazma hücre artışını göstererek AL tanısını doğrulayabilmektedir. Biyopsiler, amiloid için kappa ve lambda ile boyanmalı, immünohistokimya ve flow sitometrisi yapılmalıdır (161,162) .

AL veya AA amiloid nedeni belirlenemediğinde kalıtsal amiloidozun dışlanması gerekmektedir. FDG-PET, sıklıkla lokalize amiloidozda pozitif tutulum gösterirken, sistemik amiloidozda tutulum görülmez (163).

Radyoizotop işaretli serum amiloid P bileşeni (SAP) ile sintigrafi, amiloidin dağılımını tanımlayabilir ve fibril depozitlerinin toplam vücut yükünün bir tahminini sağlayabilir. SAP kan donörlerinden elde edildiği için enfeksiyon riski taşır, bu nedenle kullanımı sınırlıdır. AA ve AL amiloid için SAP taramasının duyarlılığı %90 ATTR için % 48 iken; özgülük her üç tipte de % 93'dür (164).

Amiloid birikimlerinde bulunan proteinlerin, aminoasit dizilimi veya kütle spektroskopisi ile doğrudan tanımlanması, biyopsi örneğinde bulunan amiloid tipinin karakterize edilmesinde en basit yaklaşımdır. Ekokardiyografide miyokardın benekli görünümü, EKG'de düşük voltaj, ATTR amiloidozda 99-teknesyum sintigrafisi ile kalpte tutulum olması, kardiyak MRG'de subendotelyal gadolinyum artışı, multipl miyelomda litik kemik lezyonları ve diyalize bağlı amiloidozda kistik kemik lezyonları gibi bazı invaziv olmayan testler, destekleyici ancak kesin olmayan bulgular sağlayabilir.

Bu hastalarda laboratuvar tetkiklerine bakıldığında anemi, trombositopeni, faktör X eksikliği, INR artışı, kreatinin artışı, idrarda proteinüri, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, hiperkalsemi, sedimentasyon ve crp artışı, AL amiloidoz olan hastalarda serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezde hafif zincir artışı, kardiyak tutulumu olan hastalarda brain natriüretik peptid (BNP) ,pro-BNP artışı görülebilir.

2.7 Amiloidoz Tedavisi

Amiloidoz tedavisi amiloidoz tipine göre değişmektedir; tedavide amaç amiloid fibril oluşumunun azaltılmasıdır. Sekonder amiloidozda altta yatan enfeksiyon ya da inflamatuvar sürecin azaltılması, diyalize bağlı amiloidozda diyaliz tekniğinin değiştirilmesi ya da böbrek nakli yapılması, primer amiloidozda plazma hücre hastalıklarının tedavisi hedeflenmektedir.

Transtiretin, apolipoprotein A-I ve fibrinojen Aa gibi kalıtsal amiloidozlarda karaciğer transplantasyonu amiloid birikmesini engellemekte ve bazı durumlarda birikmiş olan amiloidozun gerilemesini sağlamaktadır (165)._Hereditör amiloidozda karaciğer nakli semptomların ortaya çıktığı ilk yıl önerilmektedir. İleri uç organ hasarı ile başvuran hastalar kombine hepatorenal veya hepatokardiak transplantasyondan yararlanabilirler (166).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışmada, Ocak 2010 ile Aralık 2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde amiloidoz patolojik tanısı alan 228 hasta incelendi. Bu hastaların 126'sı lokalize amiloidoz (98'i cilt, 26'sı vesiküla seminalis, 1'i mesane ve 1'i de prostattan tanı almıştı) olması nedeni ile değerlendirilmedi. 102 sistemik amiloidozu olan hastaların 23'ünün tanı anında verilerinin eksik olması, yeterli tetkik yapılmamış olması nedeni ile çalışmaya alınmadı.

Hastaların patoloji raporlarında Kongo Kırmızısı ile polarize ışıkta birefringence verdiği, sonrasında immünohistokimyasal incelemede AA amiloidoz için boyama yapıldığı görüldü. AA ile boyanma olmayan hastalar AA dışı amiloidoz olarak gruplandı. AA+ 62 hasta, AA dışı amiloidoz olanlardan 14'ünün klinik ve laboratuvar verilerine göre AL amiloidoz olduğu, 2 hastada patolojik olarak tiplendirme yapılamadığı ve 1 hastanın da ATTR amiloidozis olduğu görüldü.

Patoloji verilerine göre biyopsi alınan dokular kayıt edildi. 18 yaş ve üzeri çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki demografik özelliklerine, klinik ve laboratuvar verilerine, radyolojik görüntüleme raporlarına hastane elektronik veri tabanından retrospektif olarak ulaşıldı.

Demografik özelliklerde hastaların ad-soyadı, yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıklar açısından diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite ve bu hastalıkların süresi kayıt edildi. Klinik veri olarak hastaların anamnezinden başvuru şikayeti, o andaki fizik muayene bulgusu, kan basıncı değerleri, amiloidozise neden olan primer hastalık, primer hastalık ile amiloidoz tanısı aldıkları zaman arasında geçen süre elde edildi.

Laboratuvar verilerinde; hemoglobin, lökosit (WBC), lenfosit, nötrofil, trombosit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), c-reaktif protein (CRP), kreatinin, glomerul filtrasyon hızı, karaciğer enzimleri (ALT, AST, GGT, ALP, LDH), total bilirubin, total protein ve albümin, lipit profili (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit), ferritin, transferrin saturasyonu (TSAT), B12 vitamini ve folik asit, tiroid fonksiyon testleri (TSH, fT3, fT4) kayıt edildi. Yirmi dört saatlik idrarda protein değerleri kaydedildi ve spot idrarda protein/kreatinin oranı 3 gr üzerinde olan hastalar nefrotik düzeyde proteinürisi var kabul edildi. GFR düzeyleri CKD-EPI formülü ile hesaplandı.

Takip süresi ölen hastalarda ölüm tarihi, yaşayan hastalarda hastaneye son geliş tarihi olarak belirlendi. Hastaların amiloidoz tanısı aldıktan sonra renal replasman tedavisi (RRT) gereksinimi olup olmadığı, RRT alan hastalarda; tanı anından RRT'e kadar geçen süre, böbrek nakli yapıp yapılmadığı, ölen hastalarda ölüm tarihi, ölen hastalarda amiloidoz tanısı aldıktan sonra ölüm tarihine kadar geçen süre belirlendi.

Yapılan tetkiklerde böbrek biyopsisi ile amiloidozu doğrulanmış, nefrotik sendromu olan hastalarda böbrek tutulumunun var olduğu kabul edildi. Hastalarda kalp tutulumunu değerlendirmek için EKG, EKO, kardiyak MRG tetkikleri tarandı. Myokard biyopsisi ile histopatolojik tanısı olan, EKG'de düşük voltaj bulguları, EKO'da interventriküler septumda kalınlaşma, myokarda benekli granüler görünüm, restriktif kardiyomyopati, kardiyak MRG'da sinyal artışı olan olgularda kardiyak tutulumun var olduğu kabul edildi. Gastrointestinal tutulum varlığı dil, mide, karaciğer, ince bağırsak, kolon, rektum biyopsileri ile doğrulandı.

Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ya da anti-hipertansif ilaç kullanan hastalar HT'si var kabul edildi. Tetkiklerinde 3 aydan uzun süreli böbrek işlev bozukluğu ve $GFR \leq 15$ ml/dk/1,73 m² olan hastalar, böbrek yerine koyma tedavisi gereksinimi olan hastalar SDBY olarak değerlendirilmiştir.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 paket programında değerlendirilmiştir. Sayımla belirtilen değişkenlerin analizinde Ki Kare, gerektiğinde Fisher Kesin Test kullanıldı. Ölçümle belirtilen değişkenler normal dağılıma uygunluk açısından Shapiro Wilk ile değerlendirildi. Veriler normal dağılıma uygun olmadığında, ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Çok değişkenli analiz için logistik regresyon modeli oluşturuldu. Sağ kalım incelemesinde tek değişkenli analizde Kaplan Meier Yaşam analizi, çok değişkenli analizde Cox regresyon modeli kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3.3. Araştırmanın etik yönü

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.02.2018 tarih ve 2018/04-04 sayılı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma öncesinde ölen hastaların yakınları telefonla aranarak, diğer hastalardan ise yazılı bilgilendirilmiş form ile onam alındı.

4. BULGULAR

2010 Ocak- 2016 Aralık tarihleri arasında çalışmaya alınan 79 hastanın 42 tanesi erkek (%53.2), 37'si kadındı (%46.8). Tanı anındaki hasta yaşı ortalaması $55.7 \pm 15,82$ yıldır (aralık 18-84).

Tablo 2. Amiloidozu olan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Yaş ortalaması± S.S.	Kişi Sayısı (%)
Kadın	60.9±12.7	37 (%46.8)
Erkek	51.2±17.0	42 (%53.2)
Toplam	55.7±15,82	79 (%100)

(S.S: Standart sapma)

Hastaların eşlik eden hastalıklarına bakıldığında 21 (%26.6)'inde HT, 13 (%16.5)'ünde DM, 10 (%12.7)'unda KOAH, 7 (%8.9)'sinde malignite vardı.

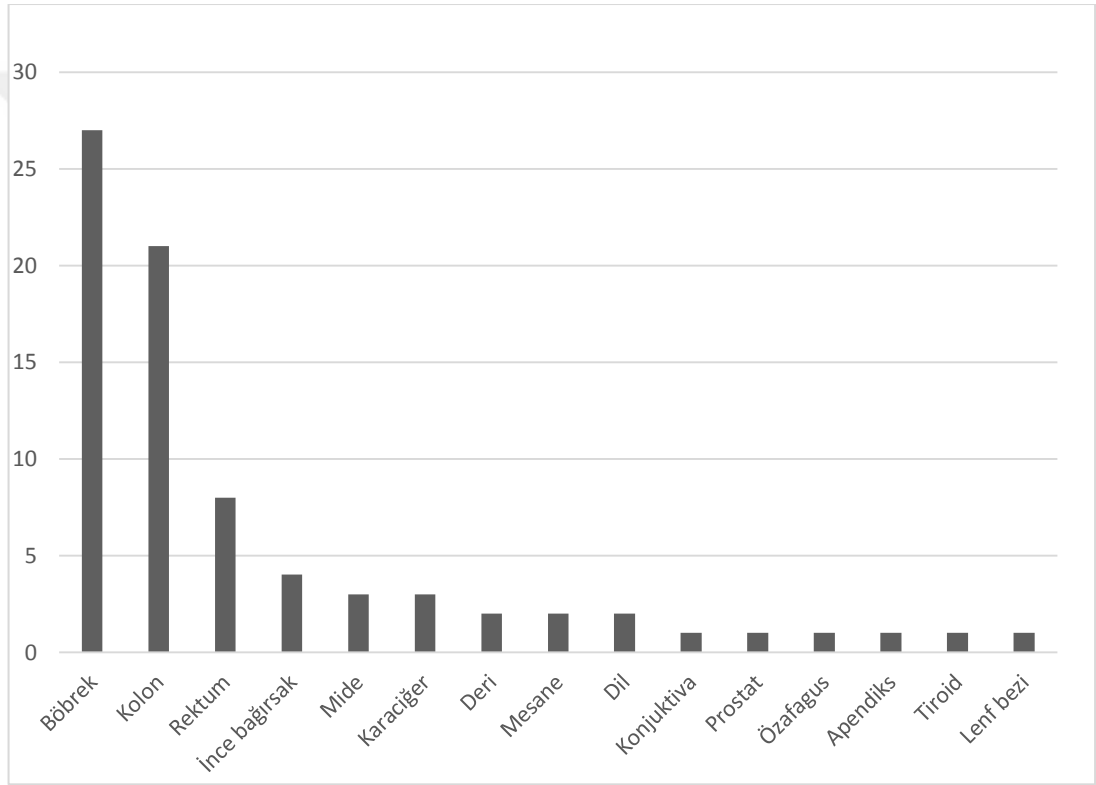
Başvuru şikayetleri arasında en sık 30 (%37.9) hastada bacaklarda şişlik vardı; bunu 9 (%11.3) hastada halsizlik, 8 (%10.1) hastada karın ağrısı ve 7 (%8.8) hastada ishalin takip ettiği görüldü. Daha az görülen semptomlar arasında kilo kaybı, dilde yara, yutma güçlüğü, nefes darlığı, gözde kitle, hematüri, bulantı, boyunda şişlik ve dizde şişlik bulunmaktaydı. Hastaların 8 (%10.1)'i tanı anında asemptomatikti. Çeşitli semptomları olan hastaların ilk başvurduğu poliklinikler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların ilk başvuru yerleri

İlk Başvuru Yeri	Hasta sayısı (%)
Nefroloji Polikliniği	36 (%45.5)
Gastroenteroloji Polikliniği	13 (%16.4)
Hematoloji Polikliniği	9 (%12)
Romatoloji Polikliniği	8 (%10.1)
Acil Servis	6 (%7.5)
Genel Dahiliye Polikliniği	2 (%2.5)
Kardiyoloji Polikliniği	2 (%2.5)
Üroloji Polikliniği	2 (%2.5)
Onkoloji Polikliniği	1 (%1.2)

Hastaların 40 (%50.6)'ında herhangi bir fizik muayene bulgusuna rastlanılmazken; 34 (%43.03) hastada pretibial ödem, 1 (%1.2) hastada dilde yara, 1 (%1.2) hastada guatr, 1 (%1.2) hastada dizde artrit, 1 (%1.2) hastada akciğerlerde ral ve 1 (%1.2) hastada da gözde kitle saptanmıştı.

Amiloidoz tanısı farklı doku ve organ biyopsileri ile konulmuştu. Bu biyopsilerden 27'si böbrek, 21'i kolon, 8'i rektum, 4'ü ince bağırsak, 3'ü mide, 3'ü karaciğer, 2'si deri, 2'si mesane, 2'si dil, 1'i konjunktiva, 1'i prostat, 1'i özafagus, 1'i apendiks, 1'i myokard, 1'i tiroid ve 1'i lenf bezinden yapılmıştı. (Şekil 1)



Şekil 1. Amiloidoz tanısı koyulan doku ve organ biyopsi yeri dağılımları

Patoloji raporlarına göre 79 hastanın 2'sinde amiloidoz tipinin belirlenemediği, 62'sinde AA amiloidoz, 15'inde AA dışı amiloidoz olduğu görüldü. Bu 15 hastanın 14'ünde AL amiloidoz, 1'inde de ATTR amiloidoz mevcuttu. (Tablo 4)

Tablo 4. Amiloidoz tipleri dağılımları

Amiloidoz Tipi	Hasta Sayısı (%)
AA+	62 (78.4)
AL+	14 (17.7)
ATTR	1 (1.2)
Tiplendirilemeyen	2 (2.5)
Toplam	79 (100)

ATTR amiloidozu olan hasta 55 yaşında erkekti, periferik nöropati ve otonomik disfonksiyon semptomları ile başvuran hastada kardiyak, gastrointestinal sistem ve nörolojik tutulum mevcuttu. Hastaya ATTR amiloidoz tanısı TTR gen analizi ile konmuştu. Hastaya tanı aldıktan 14 ay sonra kadavradan karaciğer nakli yapılmıştı fakat nakil sonrası izlemde hastanın 1 ay sonra sepsis nedeni ile ex olduğu görüldü.

Amiloidoz tipi belirlenemeyen iki hastanın amiloidoz patolojik tanısı aldıktan sonra takibe devam etmediği bu yüzden amiloidoz tipi belirlemeye yönelik ek tetkiklerin yapılamadığı görüldü.

Hastaların 71'inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) bakılmıştı. Hastaların 13'ünde ESR>100 mm/h olarak bulundu. ESR yüksek olan 13 hastanın 12'si AA amiloidoz iken 1'inde AL amiloidoz vardı. ESR ile korele herhangi bir klinik bulgu mevcut değildi.

Batin ultrasonografisi yapılan hastaların 23 (%29.1)'ünde böbrek ekojeniteleri normal, 33 (%41.8)'ünde grade 1-2 ve 14 (%17.7)'ünde grade 3-4 ile artmış olarak saptandı. Toplam 39 (%49.3) hastada nefrotik sendrom mevcuttu, 9 hastada günlük protein atılımı 10 gramın üzerinde, 1'inde ise 22 gram olarak bulundu.

Böbrek tutulumu 59 (%74.6) hastada, kardiyak tutulum 10 (%12.6) hastada, gastrointestinal sistem tutulumu 46 (%58.2) hastada mevcuttu. Endokrinolojik tutulum sadece 1 (%1.2) hastada tiroidektomi materyalinde saptandı. Yapılan tetkiklere göre 42 (%54.4) hastada birden fazla organ tutulumu gösterilmişti. (Tablo 5)

Tablo 5. Amiloidozu olan hastalarda organ tutulumları

Organ Tutulumları	Hasta sayısı (%)
Böbrek	21 (%26.5)
GİS	13 (%16.4)
Böbrek + GİS	32 (%40.5)
Böbrek+ Kalp	4 (% 5)
GİS + Kalp	4 (% 5)
GİS + Endokrin	1 (%1.2)
Böbrek + Kalp + GİS	2 (%2.5)

Patolojik olarak AA+ amiloidoz tanısı alan hastaların 14'ünde amiloidozise yol açan primer hastalık saptanamadı. AA amiloidoza neden olan en sık hastalık % 29.3 ile AAA olarak bulundu. Diğer AA amiloidoz nedenleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. AA Amiloidoza neden olan hastalıklar

Primer Hastalık	Hasta Sayısı (%)
Romatolojik Hastalıklar	32
Ailevi Akdeniz Ateşi	18 (29.3)
Romatoid Artrit	6 (9.6)
Ankilozan Spondilit	2(3.2)
Sistemik Lupus Eritematozus	1(1.6)
Gut	1(1.6)
Psöriatik artrit	1(1.6)
Sarkoidoz	1(1.6)
Granulmatöz Polianjiitis	1(1.6)
Takayasu arteriti	1(1.6)
Kronik Enfeksiyonlar	12
Bronşiektazi	6(9.6)
Tüberküloz	4(6.4)
Kronik Pyelonefrit	2(3.2)
İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları	4(6.4)
Etiyolojisi bilinmeyen	14(22.5)
Toplam	62 (100)

Patoloji raporunda kongo red (+) , AA (-) olan klinik ve laboratuvar verileri ile plazma hücreli neoplazm düşünülen hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılmıştı. Bu hastalarda kemik iliği biyopsisinde lambda ya da kappa ile pozitif boyanma olduğu görüldü. AL amiloidozu olan hasta sayısı 14 (%17,7)'tü. AA ve AL amiloidoz olan hastaların klinik ve laboratuvar verileri tablo 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7. AA ve AL amiloidoz olan hastaların şikâyet ve fizik muayene bulguları

	AA (n=62)	AL (n=14)
Ortalama yaş (aralık)	54.3±16.9 (17-84)	59.5±9.3 (46-76)
Cinsiyet (K/E)	28/34	8/6
Başvuru Şikâyeti (%)		
Bacaklarda şişlik	24 (30.3)	5 (6.3)
Halsizlik	5 (6.3)	3 (3.7)
Karın ağrısı	7 (8.8)	1 (1.2)
İshal	6 (7.5)	1 (1.2)
Dispne	2 (2.5)	1 (1.2)
Hematüri	4 (5.0)	-
Diğer	7 (8.8)	2 (2.5)
Asemptomatik	7 (8.8)	1 (1.2)
Fizik Muayene Bulgusu(%)		
Pretibial ödem	26 (32.9)	6 (7.5)
Ral	1 (1.2)	-
Dilde ülser	1 (1.2)	-
Gözde kitle	1 (1.2)	-
Guatr	1 (1.2)	-
Artrit	1 (1.2)	-
FM olağan	31 (39.2)	8 (10.1)

Tablo 8. AA ve AL amiloidoz olan hastaların klinik ve laboratuvar verileri

	AA (n=62)	AL (n=14)
Laboratuvar Değerleri		
Hemoglobin (g/dl), ort±ss	10.7± 2.2	12± 1.4
Serum kreatinin (mg/dl), ort±ss	2.9± 3.2	1.1± 0.9
eGFR (CKD-EPI), ort±ss	50.1± 44.4	80.2± 35.4
ALT (U/L), ort±ss	16.4±17.7	13.2±3.7
AST (U/L), ort±ss	24.9±27.2	17.2±3.9
LDH (U/L), ort±ss	226.1±80.6	222.0±86.4
Serum albümin (g/dl), ort±ss	2.8±0.8	3.9±1.1
Total protein (g/dl), ort±ss	5.6±1.2	5.8±1.3
Sedimentasyon (mm/h), ort±ss	65.1±29.5	50.3±35.8
CRP (mg/L), ortanca [IQR]	26 (0.3-269)	3 (0.2-76)
Ferritin (ng/ml), ortanca [IQR]	184.5 (3.3-2000)	128 (5-282)
T.kolesterol (mg/dl), ortanca [IQR]	214.3± 88.6	263.6± 80.7
Trigliserit (mg/dl), ort±ss	156.6± 77.5	246.7± 159.5
HDL (mg/dl), ort±ss	44.1± 16.3	46.2± 15.2
LDL (mg/dl), ort±ss	138.2± 74.4	199.0± 78.3
24 saatlik idrarda proteinüri (g/gün) ort±ss	5.3±5.2	4.7±3.5
Klinik Veriler		
Nefrotik Sendromu olan hasta sayısı, n (%)	31 (%50)	7 (%50)
RRT gereksinimi olan hasta sayısı, n (%)	24 (%38.7)	2 (%14.2)
Tanı- RRT tarihi arasındaki süre (ay), ort±ss	6.8±2.7	23.5±12.5
Ölen hasta sayısı, n (%)	24 (%38.7)	7 (%50)
Tanı-ölüm tarihi arasındaki süre (ay), ort±ss	14.9±3.3	18.5±9.3

*ort±ss: ortalama ± standart sapma, eGFR: Glomerular filtrasyon hızı, ALT: alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C reaktif protein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, RRT: Renal replasman tedavisi

* Kreatinin, ALT, AST, LDH, albümin, total protein, sedimentasyon, CRP, ferritin, total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL serumdan bakılmıştır.

AA ve AL amiloidoz olan hastalara bakıldığında AA amiloidoz grubunda ortalama serum kreatinin değeri anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001). Serum kreatinin değerine paralel olarak GFR, AA amiloidoz grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.007). İki grup arasında ortalama hemoglobin ve lökosit düzeyi arasında AA amiloidoz grubu lehine anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.040 ve p=0.033). AA amiloidoz grubunda ortanca CRP anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.002). İki grup lipit profili açısından karşılaştırıldığında AL amiloidoz grubunda total kolesterol, trigliserit ve LDL anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.033, p=0.026 ve p=0.009). Amiloidoz tanısı sonrası RRT'e kadar geçen süre AA amiloidoz grubunda ortalama

6.8±2.7, AL amiloidozis grubunda ise ortalama 23.5±12.5 ay olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.031). Kardiyak tutulum ise AL amiloidozda anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.004). AA ve AL amiloidoz arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. AA ve AL amiloidoz arasında istatistiksel anlamlı farklar

	AA Amiloidoz ort±SS	AL Amiloidoz ort±SS	P değeri
Serum kreatinin (mg/dl)	2.9± 3.2	1.1 ±0.9	0.001
GFR (CKD-EPI)	50.1±44.4	80.2±35.4	0.007
Hemoglobin (g/dl)	10.7±2.2	12±1.5	0.040
Lökosit (10 ³ /μL)	10.2±4.0	7.8±1.7	0.033
CRP (mg/L)*	26 (0.3-269)*	3 (0.2-76)*	0.002
Total kolesterol (mg/dl)	214.4±88.6	263.6±80.7	0.033
Triglesit (mg/dl)	156.6±77.5	246.7±159.5	0.026
LDL (mg/dl)	138.2±74.4	199±78.3	0.009
Tanı-diyaliz süresi (ay)	6.8±13.6	23.5±17.6	0.031
Kardiyak tutulum, n(%)	3 (4.8)	5 (35.7)	0.004

GFR: Glomerular filtrasyon hızı, CRP: C reaktif protein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

*Ortanca değer

4.1. Böbrek Sağ Kalımı

İzlemde 26 (%32,9) hastada renal replasman tedavisi gereksinimi olduğu, 3 (%3.8) hastada böbrek nakli yapıldığı görüldü. Hastaların %21.5 'inde tanı anında RRT gerektiren son dönem böbrek yetmezliği mevcuttu. Nakil yapılan 3 hastadan 2'si nakil öncesinde renal replasman tedavisi almıştı. Nakil yapılan hastalarda nakil sonrası yeni organ tutulumu görülmedi. 79 hastadan sadece 2'sinin RRT ihtiyacı olup olmadığı ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Hastalar çoğunlukla hemodiyaliz tedavisi almıştı, 2 hastada periton diyalizi yapılmıştı.

Takip süresince RRT ihtiyacı gelişen hastalarda ortalama serum kreatinin değeri 5.2±3.9 mg/dl, RRT ihtiyacı gelişmeyenlerde serum kreatinin değeri ortalama 1.2±0.9 mg/dl olarak saptandı. İki grup arasında serum kreatinin değerleri açısından

anlamli farklilik mevcuttu ($p<0.001$). RRT gereksinimi olan hastaların tanı anındaki ortalama glomerul filtrasyon hızları 19.4 ± 24.3 ml/dk, RRT gereksinimi olmayanların ise 74.8 ± 40.2 ml/dk bulundu. GFR açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$).

RRT yapılan hastalarda başlangıç serum albümin değeri ortalama 2.5 ± 0.7 g/dl, gelişmeyenlerde ise 3.7 ± 4.2 g/dl düzeyindeydi. RRT yapılmayan grupta serum albümin düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.010$). RRT ihtiyacı olan hastalarda ortalama serum total protein 5.3 ± 1.0 g/dl, RRT ihtiyacı olmayan hastalarda ise 6.0 ± 1.2 g/dl olarak bulundu. Albumin değerine paralel olarak iki grupta anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.018$).

RRT gereksinimi olan hastaların başlangıçtaki ortalama hemoglobin seviyesi 10.01 ± 2.5 g/dl, RRT gereksinimi olmayanların ise 11.5 ± 1.8 g/dl seviyesindeydi. İki grup karşılaştırıldığında RRT olan hastalarda hemoglobin değeri anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.004$). RRT yapılan grupta ortalama lenfosit değeri $1.5\pm 0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, RRT yapılmayan grupta ise $2.1\pm 0.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.005$).

RRT ihtiyacı olan hastalarda ortanca CRP düzeyi 43.4 (1-269) mg/L, RRT ihtiyacı olmayan hastalarda ortalama 11.3 (2-182) mg/L bulundu. İki grup arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.011$). RRT ihtiyacı gelişen hastalarda ortanca ferritin düzeyi 311 (70-2000) ng/ml, gelişmeyen hastalarda ise 78 (3.3-461) ng/ml bulundu. RRT ihtiyacı gelişen grupta ferritin düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.000$).

RRT'ne giren hastalarda ortalama ALT düzeyi 11.4 ± 4.8 U/L, girmeyenlerde ise 18.2 ± 19.0 U/L olarak saptandı. İki grup arasında ALT değerleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.011$).

RRT gereksinimi olan grupta ortalama HDL düzeyi 38.9 ± 17.3 mg/dl, olmayan grupta ise 47.1 ± 15.2 mg/dl bulundu. RRT gereksinim olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.016$). Total kolesterol, trigliserit ve LDL değerlerine bakıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

RRT uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre erkek cinsiyet anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.013$). RRT ihtiyacı gelişen hastalarla gelişmeyen hastalar nefrotik sendrom açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.003$). RRT yapılan ve yapılmayan iki grubun böbrek ekojeniteleri karşılaştırıldı, RRT yapılan grupta böbrek ekojenitesi anlamlı olarak daha ileri

evreydi (p=0.001). RRT uygulanan grupta, uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla KOAH eşlik etmekteydi (p=0.054).

RRT ihtiyacı olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. RRT ihtiyacı olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	RRT ihtiyacı olan hastalar n=26	RRT ihtiyacı olmayan hastalar n=51	P değeri
Yaş	54,5 (19-84)	56,2 (18-80)	0.635
Kreatinin (mg/dl)	5.2±3.9	1.2±0.9	<0.001
GFR (ml/dk)	19.4±24.3	74.8±40.2	<0.001
24 saatlik idrarda proteinüri (g/gün)	7.8±5.3	3.7±4.2	0.001
Lenfosit (10³/μL)	1.5±0.8	2.1±0.9	0.005
Hemoglobin (g/dl)	10.01±2.5	11.5±1.8	0.004
Sedimentasyon (mm/h)	68.6±23.9	57.8±34.1	0.192
CRP (mg/L)	43.4 (1-269)	11.3 (2-182)	0.011
Ferritin (ng/ml)	311 (70-2000)	78 (3.3-461)	0.000
B12 (pg/mL)	376 (88-2000)	375 (85-1928)	0.836
ALT (U/L)	11.4±4.8	18.2±19.0	0.011
AST (U/L)	24.9±38.9	22.7±11.9	0.100
LDH (U/L)	236±91.6	216±3.9	0.652
Total bilirubin (mg/dl)	0.52±0.8	0.47±0.2	0.052
Total protein (g/dl)	5.3±1.0	6.0±1.2	0.018
Albumin (g/dl)	2.5±0.7	3±0.9	0.010
Total kolesterol (mg/dl)	220.0±103.2	220.8±81.8	0.564
Trigliserit (mg/dl)	184.4±89.9	162.8±106.4	0.418
HDL (mg/dl)	38.9±17.3	47.1±15.2	0.016
LDL (mg/dl)	154.6±91.8	142.8±69.0	0.932
Cinsiyet (Kadın/ Erkek)	7 (19.4)/19 (46.3)	29 (80.6)/22 (53.7)	0.013
Nefrotik Sendrom, n (%)	19 (51.4)	18 (48.6)	0.003
KOAH, n (%)	6 (66.7)	3 (33.3)	0.054
Artmış böbrek ekojenitesi, n (%)	22 (88)	23 (53.4)	0.001

eGFR: Glomerular filtrasyon hızı, CRP: C reaktif protein, ALT: alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

Çok değişkenli analizde ise böbrek sağ kalım açısından serum kreatinin (OR=0.09, (%95 güven aralığı: 0.02-0.47); p=0.004) ve serum albümin (OR=14.1 ((%95 güven aralığı: 1.20-166.8); p=0.035) istatistiksel olarak anlamlı rölatif risk faktörü olarak saptandı. (Tablo 11)

Tablo 11. Böbrek sağ kalımına etkili faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi

	Çok Değişkenli Analiz		
	OR	%95 Güven aralığı	P değeri
Kreatinin (mg/dl)	0.09	0.02-0.47	0.004
Albumin (g/dl)	14.1	1.20-166.8	0.035
24 saatlik idrarda proteinüri (g/gün)	0.84	0.59-1.21	0.354
Hemoglobin (g/dl)	0.49	0.18-1.30	0.152
Ferritin (ng/ml)	0.99	0.99-1.00	0.515
Cinsiyet (erkek)	0.71	0.03-18.5	0.841

4.2. Hasta Sağ Kalımı

Hastalarda ortalama takip süresi 38.2 ± 27.3 aydı. AA amiloidozu olan hastalarda bu süre 38.8 ± 26.4 ay, AL amiloidozu olan hastalarda 38 ± 32.1 aydı. Takip süresince 34 (%43) hasta hayatını kaybetti. AA amiloidozu olan hastalarda ölüm oranı %38.7, AL amiloidozu olanlarda %50 olarak bulundu. Amiloidoz tanısı aldıktan sonra ölüm tarihine kadar geçen süre ortanca 10 (1-72) aydı. Ölen hastaların 8 (%23.5)'i diyaliz programında olan hastalardı. Hastaların ölüm nedenlerine ulaşamadı.

Ölen hastaların ortalama yaşı 62.8 ± 14.7 yıl, sağ kalan hastaların ortalama yaşı 50.4 ± 14.5 yıl bulundu, iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.001$). Ölen hasta grubunda ortalama total bilirubin 5.8 ± 1.2 , sağ kalan hasta grubunda ise 5.6 ± 1.2 bulundu, ölen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.042$). Eşlik eden hastalıklara bakıldığında hipertansiyon ve malignitesi olanlarda anlamlı olarak ölüm oranı daha fazla saptandı ($p = 0.042$ ve $p = 0.038$). Amiloidoz açısından gis tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak ölüm oranı daha fazlaydı ($p = 0.05$). (Tablo-12)

Ölen ve sağ kalan hastalar arasında cinsiyet, kreatinin, GFR, serum albümin, serum total protein, KCFT (AST, ALT, LDH, ALP, GGT), lipit profili (total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL), günlük protein atılımı, sedimentasyon, crp, ferritin, B12, hemoglobin değerleri ve diğer klinik bulgular arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12. Ölen ve sağ kalan hastaların istatistiksel olarak anlamlı verileri

	Ölen Hastalar	Sağ Kalan Hastalar	P değeri
Yaş, ort±s.s.	62.8±14.7	50.4±14.5	<0.001
Total bilirubin, ort±s.s.	5.8±1.2	5.6±1.2	0.042
Hipertansiyon, n (%)	13 (61.9)	8 (38.1)	0.042
Malignite, n (%)	6 (85.7)	1 (14.3)	0.038
GiS tutulumu, n (%)	24 (%52.2)	22 (47.8)	0.05

GiS: Gastrointestinal tutulum

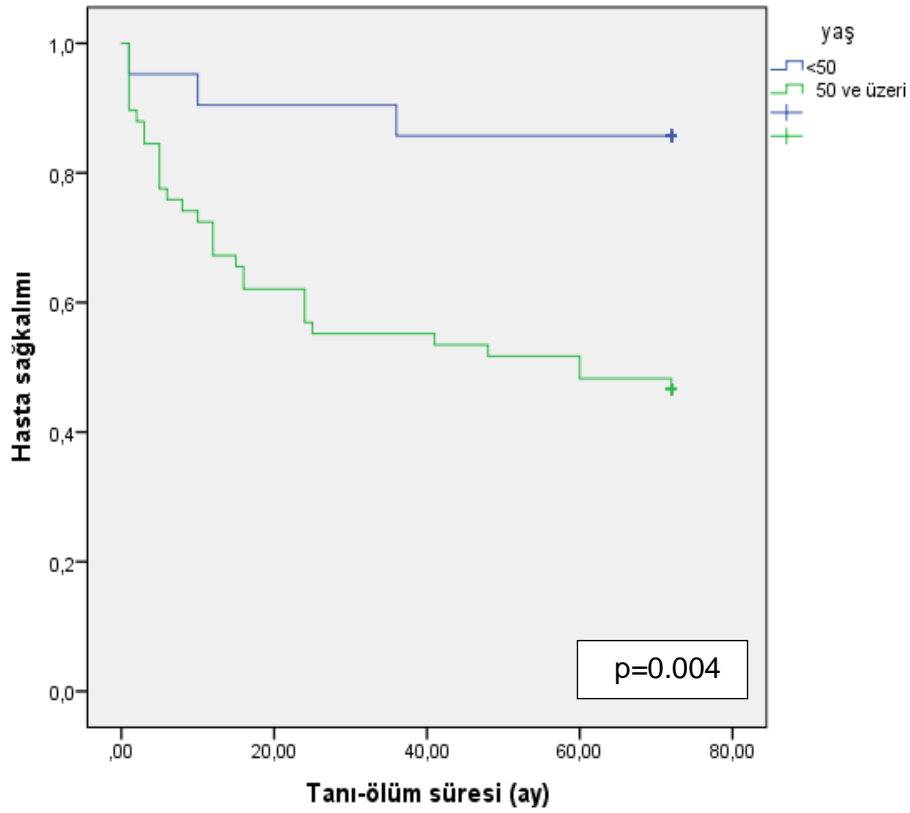
Logistik regresyon analizi ile yapılan tek değişkenli analizde yaş, total bilirubin, hipertansiyon, malignite eşlik etmesi, hastalarda gastrointestinal sistem tutulumunun olması sağ kalım açısından anlamlı rölatif risk faktörleriydi. Çok değişkenli analizde ise sağ kalım açısından yaş [OR=1.06, (%95 güven aralığı: 1.02-1.10); p=0.002] istatistiksel olarak anlamlı rölatif risk faktörü saptandı. (Tablo 13)

Tablo 13. Hasta sağ kalımına etkili faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi

	Çok değişkenli analiz		
	OR	%95 Güven aralığı	P değeri
Yaş, ort±s.s.	1.06	1.02-1.10	0.002
Total bilirubin, ort±s.s.	3.86	0.34- 43.1	0.271
Hipertansiyon, n (%)	0.61	0.16-2.50	0.459
Malignite, n (%)	0.22	0.02-2.06	0.186
GİS tutulumu, n (%)	0.56	0.18-1.70	0.312

GiS: Gastrointestinal tutulum

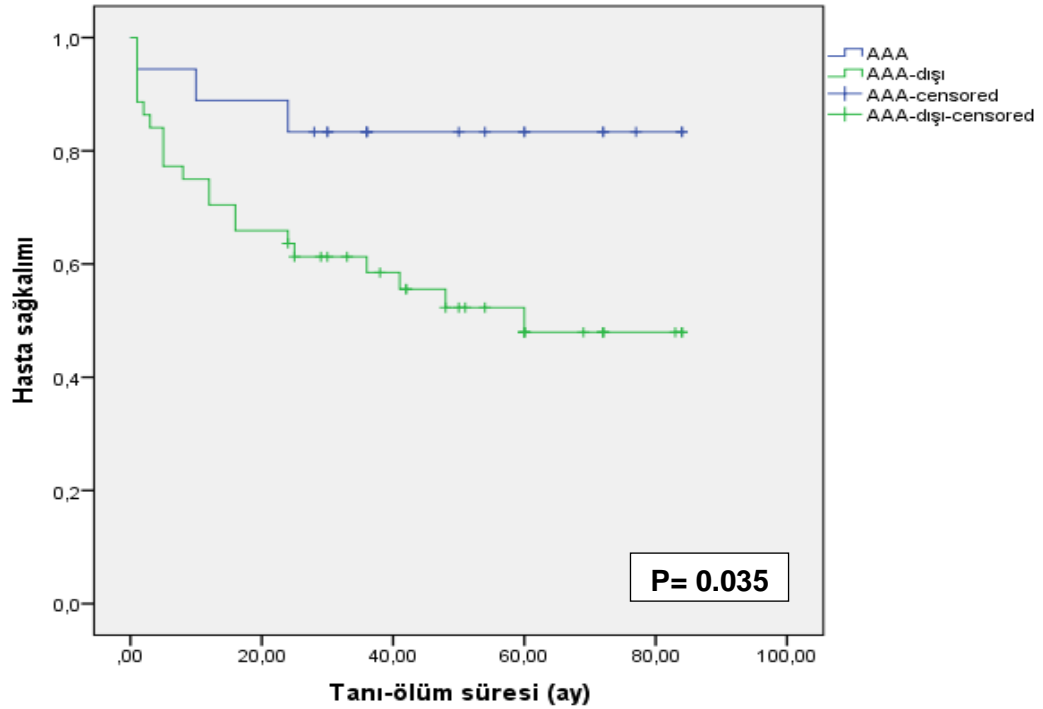
Ölen hastaların 3 (%8.8)'ü 50 yaşından küçük, 31 (%91.2)'i 50 yaşından büyüktü. İki grup arasında sağ kalım açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.004$). (Şekil 2)



Şekil 2. 50 yaş altı ve 50 yaş üzeri hastaların sağ kalımı

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) 18 hastada tespit edilmiştir ve AA amiloidoza neden olan en sık hastalıktır. AA amiloidozis olgularını AAA ve AAA-dışı amiloidoz olarak iki gruba ayırdığımızda; AAA grubunda ortalama yaş 40.8 ± 16.6 iken AAA-dışı grupta ortalama yaş 59.9 ± 13.7 yıl olarak saptandı. AAA grubundaki hastalar anlamlı olarak daha gençti ($p=0.000$). AAA grubunda ortalama ALT düzeyi 25.6 ± 30.0 U/L, AAA-dışı grupta ise 12.5 ± 5.6 U/L bulundu, AAA grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.015$). AAA olan hastalarda ortalama hasta sağ kalım süresi 71.9 ± 6.4 ay, AAA-dışı hastalarda 49.8 ± 5.4 ay bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.035$). (Şekil 3)

Diğer etiyolojik sebeplere bağlı böbrek sağ kalımı ve hasta sağ kalımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 3. AAA ve AAA dışı hastalıklara bağlı amiloidozu olan hastaların sağ kalımları

5. TARTIŞMA

Amiloidoz vücutta birçok organ ve dokuyu tutabilmekte ve buna bağlı birçok klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Amiloidoz tanısı koydurabilecek kesin bir laboratuvar tetkiki ya da görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Bu hastalıktan şüphelenilmediği sürece hastaların tanı alması uzun sürmekte, bu süre içerisinde de hastalarda amiloidoza bağlı organ yetmezlikleri görülmekte ve ölüm oranı artmaktadır. Sistemik amiloidozu olan hastalarda en sık tutulan organ böbrektir (8-11). Altta yatan hastalık tedavi edilmedikçe böbrek fonksiyonları bozulur ve RRT gerektiren son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Hastalar genellikle son dönem böbrek yetmezliği ve RRT komplikasyonları nedeni ile kaybedilmektedirler (70). Bu çalışmada amiloidoz tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar verileri geriye yönelik incelenmiş, amiloidoz tanısı sonrası böbrek ve hasta sağ kalımını etkileyen faktörler araştırılmıştır.

ABD, İtalya ve Almanya gibi gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda en sık amiloidoz tipi AL amiloidoz olarak saptanmıştır (167). Mısırdaki yapılan bir çalışmada %80 (168), 2015 yılında Uludağ Üniversitesi'nde yapılan çalışmada %89 (169), bizim çalışmamızda ise %78.4 ile en sık AA amiloidoz bulunmuştur. Bu farkın nedeni amiloidoz tiplerinin coğrafi bölge ve etnik gruplara göre değişiklik göstermesi olabilir.

AA amiloidoz nedenlerine bakıldığında çalışmamızda 18 (%29.3) hastada AAA saptandı. Bu oran ülkemizde 2013 ve 2015 yıllarında yapılan çalışmalarla uyumlu (13, 14,169) iken 2002 yılında Tuğlular ve arkadaşlarının 287 hasta ile yaptığı çok merkezli çalışmaya göre daha düşük bulunmuştur (12). Bunun sebebi çalışmamızdaki hasta sayısının az olması olarak düşünülmüştür. Ayrıca yapılan bu çalışmalarda AAA sonrasında görülen en sık amiloidoz nedeni tüberküloz iken bizim çalışmamızda romatoid artrit ve bronşiektazi bulunmuştur. Bunun nedeni olarak günümüzde tüberküloz sıklığının uygun tedavi ile azalmasına karşın sigara içim oranının yüksek olması nedeni ile akciğer hastalıklarının sıklığının artması ve romatolojik hastalıklarda tanı koyma oranlarının artması düşünülmüştür.

AAA otozomal resesif geçen, ülkemizde sık görülen otoinflamatuvar hastalıklardandır. En önemli komplikasyonu amiloidoz gelişimidir. AAA tanısında gecikme ve aile öyküsünün olması amiloidoz gelişme riskini arttırmaktadır (107). Çalışmamızda bulunan 18 AAA hastasının 18 hastanın 13'ü erkek, 5'i kadındı, ortalama yaş 40.8 ± 16.6 yıldı. On hastada aile öyküsü hasta anamnezlerinde belirtilmemiş, 4 hastada aile öyküsü pozitif, 4 hastada ise negatifti. Yedi (%38.8)

hasta amiloidoz tanısı sonrasında AAA tanısı almış, 11 (%61.2) hastada ise kolşisin tedavisi altında amiloidoz gelişmişti. AAA'den önce amiloidoz tanısı alan 7 hastada şikayetlerin hasta tarafından önemsenmemesi, aile öyküsünün olmaması, AAA tanısının akla getirilmemesi nedeni ile hastalar tanı almamış olabilirler. AAA'de amiloidoz gelişimini önlemek için erken tanı, sonrasında düzenli ve yeterli dozda kolşisin tedavisinin kullanılması önemlidir. Kolşisin ile kontrol altına alınamayan hastalarda anakinra, kanakinumab gibi IL-1 antagonistleri önerilmektedir.

AAA olan hastalar atak sırasında akut batın gibi değerlendirilip opere edilebilirler. Hastaların bir kısmında apendektomi öyküsü vardır. Çalışmamızda 36 yaşında erkek hasta, karın ağrısı ile acil servise başvurmuş ve akut apandisit nedeni ile opere edilmişti. Patoloji sonucu akut apandisit ile uyumlu değişiklikler ve AA+ amiloidoz olarak raporlanmıştı. Bu hasta, sekonder amiloidoz nedenleri araştırıldığında AAA tanısı almıştır. Literatürde apendiksten amiloidoz tanısı ve sonrasında AAA tanısı alan benzer vaka örnekleri bulunamamıştır. Hasta örneğinde de görüldüğü gibi amiloidoz AAA'nin ilk bulgusu olabilir.

Amiloidoz kesin tanısı histopatolojik değerlendirme ile konur. Şüphelenilen her dokudan biyopsi alınabileceği gibi kolay ulaşım açısından öncelikle cilt altı yağ doku ve rektal biyopsi önerilmektedir. Çalışmamızda en sık biyopsi alınan iki doku böbrek (%34.1) ve (%26.5) kolondur. Rektumdan yapılan biyopsi oranı %10.1, cilt altı yağ doku aspirasyon oranı ise %2.5 olarak bulunmuştur. Amiloidoz, spesifik semptom ve bulgu olmaması nedeni ile hekimler arasında gözden kaçabilmektedir. Çalışmamızdaki bu sonuçlar da bize patolojik tanı isterken; amiloidozun primer tanı olarak düşünülmediğini, diğer hastalıklar için yapılan biyopsilerde tesadüfen saptandığını göstermektedir.

Primer hastalık tanısı sonrası amiloidoz gelişim süresi yapılan çalışmalarda farklı bulunmuştur. Chugh ve arkadaşları, bu süreyi ortalama 6.92 yıl (aralık 1-30 yıl), Kösemehmetoğlu ve arkadaşları ortalama 11.25 yıl, Lachmann ve arkadaşları ise AA amiloidozis gelişimi için 17 yıl (aralık 0-68 yıl) ile daha uzun bir dönem tespit etmiştir (9,170,171). Bizim çalışmamızda etiyolojisi belirlenebilen hastalar arasında 24 (%30.3) hasta amiloidoz tanısı ile birlikte primer hastalığının tanısını almıştı, 38 (%48.1) hastada ise primer hastalık tanısı sonrası ortalama amiloidoz gelişim süresi 15.6 yıl (2-37 yıl) olarak saptandı. Çalışmamızdaki bu süre hasta anamnezlerine göre hesaplanmıştır. Çalışmalardaki farklı sonuçlar; altta yatan amiloidoz etiyolojilerindeki çeşitlilikten, hastaların tanı alma sürelerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda, hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $55.7 \pm 15,82$ 'dir. Benzer bölgelerde yapılan diğer çalışmalarla (8,169) uyumlu iken Batı ülkelerine (İtalya, Almanya) göre hastalar daha genç bulunmuştur (161,167). Aradaki farkın AAA olan hastaların daha genç yaşta tanı almalarından kaynaklandığı, Batı ülkelerinde ise daha ileri yaşta görülen AL amiloidozisin daha sık görülmesi olduğu düşünülmüştür.

Ayar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AA amiloidozu olan hastalarda ortalama yaş 50.1 ± 14.8 , AL amiloidozu olan hastalarda ise 63.4 ± 7.8 bulunmuştur. AA amiloidozu olan grupta yaş anlamlı olarak daha düşüktür (169). Bizim çalışmamızda ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Literatürde bulunan çalışmalara göre amiloidozda böbrek tutulumunun en sık bulgusu proteinüri ve ödemdir (12,71). Olguların % 50-60'ında nefrotik sendrom görülmektedir ve kötü prognozla ilişkilidir (11). Çalışmamızda olguların %49.3'ünde nefrotik sendrom saptanmıştır. Hastaların 9'unda günlük protein atılımı 10 gramın üzerinde, 1 tanesinde ise 22 gram olarak bulunmuştur. Bu veriyle uyumlu olarak hastalarda en sık başvuru sebebi pretibial ödemdir (37.9%) ve bununla orantılı olarak en sık başvuru nefroloji polikliniğine yapılmıştır. Çalışmamızdaki nefrotik sendrom oranı diğer çalışmalarla benzer (13,167,172) olup böbrek sağ kalımını olumsuz yönde etkilemektedir.

Çalışmamızda amiloidoz tanısı alan hastaların yapılan tetkiklerine göre 42 (%54.4) hastada birden fazla organ tutulumu gösterilmişti. İki (%2.5) hastada böbrek, kalp ve GİS tutulumu tespit edilmişti. Ancak bütün hastalarda amiloidoz açısından sistemik tarama yapılmadığından bu oranın daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.

Bergesio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AA amiloidozu olan hastalarda ortanca serum kreatinin 1.6 ($0.5-12.4$) mg/dl, AL amiloidozu olan hastalarda ise 1.1 ($0.5-9.7$) mg/dl bulunmuştu (167). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde AA amiloidozda [ortanca serum cr:1,6 ($0.4-20.5$)] tanı anında AL'ye [ortanca serum cr:0.68 ($0.5-3.2$)] göre kreatinin değeri anlamlı olarak yüksek ve buna bağlı GFR düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü. Buna sebep olarak; AL amiloidozu olan hastaların plazma hücre hastalıkları nedeni ile tedavi ve takip süresince amiloidoz tanısı almaları ve bu dönemde tedaviden fayda gördükleri için böbrek fonksiyon testlerindeki bozukluğun daha ılımlı olduğu düşünülmüştür.

Ayar ve arkadaşlarının 2015 yılında 69 amiloidoz hastası ile yaptığı çalışmada amiloidozu olan hastalarda CRP yüksek bulunurken, AA ve AL amiloidoz arasında anlamlı fark gösterilmemişti (169). Bizim çalışmamızda ise AA ve AL

amiloidoz hastalarında CRP ve lökosit düzeyleri arasında anlamlı fark mevcuttu. İki çalışma arasındaki fark amiloidoz etiyojilerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. AA ve AL amiloidoz arasındaki CRP ve lökosit sayısındaki fark ise AA amiloidozdaki inflamatuvar sürecin bir göstergesi olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda hemoglobin düzeyi AA amiloidozu olan hastalarda AL amiloidoz olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. AA amiloidoz olan hastalarda altta yatan inflamasyona bağlı kronik hastalık anemisinin olması, AL amiloidozu olan hastalarda tedavi başarısı ya da kan transfüzyonlarının yapılması bu farka neden olmuş olabilir.

AL amiloidozu olan grupta kardiyak tutulum (%35.7), AA amiloidozu olan gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. Bu bulgu AL amiloidoz doğal seyrine uygun olarak literatürde yapılan diğer çalışmalarla benzerdi (9, 167,173).

Ozawa ve arkadaşları tarafından 2017 yılında Japonya'da yapılan bir çalışmada AL amiloidozu olan hastaların % 36.8, AA amiloidozu olanların %36.7'sinde RRT ihtiyacı gelişmiştir (15). Bizim çalışmamızda bu oran AA amiloidozu olan hastalarda %38.7 ile benzerken, AL amiloidozu olan hastalarda %14.2 ile daha düşük orandadır. Bu farka sebep AL amiloidoz grubunda hastaların tanı anındaki kreatinin düzeylerinin düşük olması, AL amiloidozda prognoz daha kötü olması nedeni ile hastaların RRT almadan hayatlarını kaybetmiş olmaları olabilir.

Amerika'da Bollée ve arkadaşlarının, RRT alan 19 AL amiloidoz, 20 AA amiloidozu olan hastayla yaptığı çalışmada; amiloidoz tanısından sonra RRT'e kadar geçen süre AA amiloidozu olan hastalarda 68.3 ± 25.3 ay, AL olan hastalarda ise 25.2 ± 11.5 aydı (174). Bizim çalışmamızda bu süre AA amiloidoz grubunda 6.8 ± 13.6 ay, AL amiloidoz grubunda ise 23.5 ± 17.6 ay olarak bulundu. Hastalarımızın %21.5 'inde tanı anında RRT'e başlandı. Yapılan diğer çalışmalarda da renal sağ kalım süreleri farklı bulunmuştur (8,14,84,167). Bu farkın; sekonder amiloidozda allta yatan primer hastalıkların farklılığından, primer hastalık tanısının geç alınması ve buna bağlı yetersiz tedavi görülmesinden, hastaların farklı polikliniklere başvurmaları nedeni ile amiloidoz tanısının gecikmesinden olduğu düşünülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan RRT ihtiyacı gelişenlerde tanı anında ortalama 24 saatlik idrarda proteinüri 7.8 ± 5.3 mg/dl, ortalama serum kreatinini 5.2 ± 3.9 mg/dl, ortalama GFR 19.4 ± 24.3 ml/dk/1.73m², ortalama serum albümini 2.5 ± 0.7 mg/dl olarak tespit edildi. 24 saatlik idrarda proteinüri, GFR, serum albümin ve kreatinin değerleri böbrek hastalığı göstergeleri olup birbirine bağımlı

parametrelerdir. Hasta grubumuzdaki bu parametreler literatür ile uyumlu saptanmıştır (8,9,14,167,175).

RRT ihtiyacı gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre; CRP ve ferritin düzeyleri anlamlı olarak yüksek, HDL ve lenfosit düzeyleri anlamlı olarak düşüktü. Belirtilen parametrelerdeki bu değişiklikler RRT alan hastalardaki enfeksiyona, böbrek yetmezliğine ve altta yatan kronik inflamasyona ikincil düşünöldü (176, 177).

AA amiloidozu olan hastalarda ortanca takip süresi 36.8 ay (1-84 ay), AL amiloidozu olanlarda 22.3 (1-77) aydı. Takip süresince AA amiloidoz grubunun %38.7'si, AL amiloidoz grubunun %50'si hayatını kaybetti. Yapılan diğer çalışmalarda da AL amiloidozu olan hastalarda sağ kalımın daha az olduğu gösterilmiştir (167,174). AL amiloidoz grubunda kardiyak tutulumun fazla olması nedeni ile mortalitenin fazla olduğu düşünöldü.

Çalışmamızda AA amiloidozu olan hastalar etiyolojilerine göre AAA ve AAA dışı olmak üzere iki gruba ayrıldı. AAA olan hastalar daha genç ve hasta sağ kalımı bu grupta daha uzun bulundu. AAA'nde aile öyküsü olması nedeni ile hastalar genellikle erken tanı almakta ve kolşisin tedavisi erken başlamaktadır. Bu sayede hasta sağ kalım oranları artmıştır.

Hasta sağ kalımına etkili faktörler arasında yaş önemli risk faktörüydü. Ölen hastaların ortalama yaşı 62.8 ±14.7 yıld. Ölen hastaların 3 (%8.8) tanesi 50 yaşından küçük, 31 (%91.2) tanesi 50 yaşından büyüktü. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda yaşla birlikte mortalitenin arttığı gösterilmiştir (14,167).

Çalışmamızda gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarda, hasta sağ kalım süresi daha kısa bulunmuştur. Güney Kore'de 24 hastayla yapılan bir çalışmada GİS tutulumu olan hastalarda benzer şekilde sağ kalım daha kısadır (178). GİS tutulumu olan hastalarda ek olarak kalp, böbrek gibi diğer organ tutulumlarının eşlik etmesinin bu duruma neden olduğu düşünölmüştür.

Kan basıncı açısından amiloidoz hastalarında genel olarak beklenen bulgu, kan basıncının normalin alt sınırında ya da düşük olmasıdır (84). Ancak bizim çalışmamızda hipertansiyon daha sık bulunmuştur ve HT olan hastalarda ölüm oranı daha yüksektir. Bu hastalarda muhtemelen HT'a bağlı komplikasyonlar nedeni ile ölüm oranı artmıştır.

Çalışmamızda AA amiloidozu olan 14 hastanın etiyolojisi belirlenmemişt. Bu hastaların 7 tanesinde, amiloidoz patolojik tanısı aldıktan sonra poliklinik kontrollerine devam etmemesi nedeni ile etiyolojiye yönelik tetkikler tamamlanamamıştı. 2 hastada yapılan tetkiklerde amiloidoz etiyolojisi

aydınlatılamamıştı fakat 2 hastanın da özgeçmişinde kronik hepatit B öyküsü vardı. Saha ve arkadaşları 2011 yılında 13 yaşında nefrotik sendrom ile gelen kronik Hepatit B tanısı olan bir çocukta böbrek biyopsisi ile AA amiloidoz varlığını göstermişti (179). Literatürde örneği olsa da hepatit B'ye bağlı amiloidoz gelişimi tartışmalı olup bu konuda daha fazla hasta ile yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

AA amiloidoz etiyolojisi belirlenemeyen 5 hastanın 2'sinde mide adenokarsinomu, 1'inde kolon adenokarsinomu, 1'inde Hodgkin lenfoma ve 1 hastada mesane kanseri bulunmaktaydı. Bu hastalarda AA amiloidoz etiyolojisini açıklayacak ek hastalık ya da ek bir tetkik bulunmamaktaydı. Literatürde hepatoselüler karsinom, böbrek hücreli karsinoma, non-hodgkin lenfomaya ikincil AA amiloidoz olguları bildirilmiştir (173,180,181). Kanser hastalarında var olan inflamasyonda lenfosit ve makrofajlardan salınan proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6, ve TNF- α) SAA üretimini ve amiloidoz gelişimini indükleyebilir. Maligniteye bağlı amiloidoz gelişimi konusunda da daha büyük çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları retrospektif karakterde olması, tek merkezli olması nedeni ile hasta sayısının azlığı ve hastaların farklı kliniklere başvurmaları nedeniyle tetkik ve takip için standart bir algoritmanın olmamasıdır.

Bu çalışmada amiloidoz tanısı olan hastalarda böbrek ve hasta sağ kalımına etkili faktörler incelenmiştir. Tanı anındaki serum kreatinin yüksekliği ve albümin düşüklüğü renal sağ kalıma etkili iken, hasta sağ kalımına etkili en önemli prognostik faktör yaş olarak bulunmuştur. Sekonder amiloidoz nedenleri arasında ülkemizde en sık görülen AAA hastaları tanı anında daha genç ve hasta sağ kalımları daha uzundur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1) Ailesel Akdeniz Ateşi, AA olguları içinde ülkemizde en sık görülen amiloidoz etkenidir (%29.3). Bunu takiben kronik enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar gelmektedir.
- 2) AA amiloidoz nedenleri arasında kronik enfeksiyonlar azalmakta iken romatolojik hastalıklar ve kronik inflamatuvar hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır.
- 3) Amiloidozu olan hastalarda böbrek sağ kalımını etkileyen en önemli iki faktör tanı anındaki serum kreatinin seviyesinin yüksekliği ve serum albüminin düşüklüğüdür.
- 4) Amiloidozu olan hastalarda hasta sağ kalımını etkileyen en önemli faktör yaş olarak bulunmuştur.
- 5) Amiloidozu olan hastalarda en sık semptom ve fizik muayene bulgusu pretibial ödemdir.
- 6) AA amiloidozu olan hastalarda AL amiloidozu olanlara göre ferritin, CRP ve lökosit sayıları daha yüksektir. Bu yükseklik altta yatan inflamasyonun bir göstergesi olarak düşünülebilir.
- 7) AAA'ya bağlı amiloidozu olan hastalarda, diğer etiyolojik faktörlere bağlı amiloidozu olanlara göre hasta sağ kalım oranları daha iyi bulunmuştur.
- 8) Amiloidoz vücutta birçok doku ve organı tutabilmekte ve çok geniş bir yelpazede klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Altta yatan kronik inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalığı olan kişilerde açıklanamayan semptom ve bulgularda akla amiloidoz gelmelidir.
- 9) Amiloidoz tanısı histopatolojik değerlendirmeyle yapılsa da tanıyı destekleyecek laboratuvar ve non-invaziv görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır.
- 10) Amiloidozdan şüphelenmediği sürece hastaların tanı alması uzun süre almakta, bu süre içerisinde de hastalarda amiloidoza bağlı organ yetmezlikleri görülmekte ve ölüm oranı artmaktadır. Bu yüzden amiloidoz için hekimler arasında farkındalık artırılmalı, hastalar bir bütün olarak değerlendirilmeli ve uygun kliniklere yönlendirilmelilerdir.

7. KAYNAKLAR

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583– 596.
2. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica* 2013; 98: 141–146.
3. Bellotti V, Mangione P, Merlini G. Review: Immunoglobulin light chain amyloidosis the archetype of structural and pathogenic variability. *J Struct Biol* 2000;130:280-289.
4. Faik RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337(13): 898-909.
5. Jimenez RE, Price DA, Pinkus GS, et al. Development of gastrointestinal beta2- microglobulin amyloidosis correlates with time on dialysis. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 729–735.
6. Tirzaman O, Wahner-Roedler DL, Malek RS, Sebo TJ, Li CY, Kyle RA. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder: A case series of 31 patients. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75: 1264–68.
7. Picken, M.M., New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007; 16(3):196-203.
8. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM: Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM* 2000; 93: 535-542.
9. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356:2361–2371.
10. Immonen K, Finne P, Grönhagen-Riska C, Pettersson T, Klaukka T, Kautiainen H, Hakala M. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases - data from nationwide registries in Finland. *Amyloid.* 2011;18: 25–28.
11. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13580.
12. Tuğlular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utaş C, Bozfakioğlu S, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17: 2003–5.
13. Yılmaz M, Unsal A, Sokmen M, Kaptanoğulları O, Alkim C, Kabukçuoğlu F, Ozagarı A, Bor E. Renal Involvement in AA Amyloidosis: Clinical Outcomes and Survival. *Kidney Blood Press Res* 2013; 37: 33-42.
14. Ahbap E, Kara E, Sahutoglu T, Basturk T, Koc Y, Sakaci T, et al. Outcome of 121 patients with renal amyloid A amyloidosis. *J Res.Med Sci.* 2014;19: 644–9.
15. Ozawa M, Komatsuda A, Ohtani H, Nara1 M,Sato R, Togashi M, Takahashi N, Wakui H. Long-term prognosis of AL and AA renal amyloidosis: a Japanese single-center experience. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21:212–227.

16. Şen S, Başdemir G, Diagnosis of Renal Amyloidosis Using Congo Red Fluorescence Pathology International, 2003; 53: 534-538.
17. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016;23(4): 209-213.
18. Campistol JM, En Rozman C, Cardellach F. Amyloidosis, *Medicina Interna*, 16 ed. Barcelona: Elsevier España; 2009:1147–1150.
19. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol* 2001; 114: 529-532.
20. Röcken C, Ernst J, Hund E, Michels H, Perz J, Saeger W, Sezer O, Spuler S, Willig F, Schmidt HHJ. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen. *DMW* 2016; 131: 45–66.
21. Cibeira MT, Sancharawala V, Seldin DS, Quillen K, Berk JL, Dember LM, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011;118(16): 4346–52.
22. Scholefield Z, Yates EA, Wayne G, Amour A, McDowell W, Turnbull JE: Heparan sulfate regulates amyloid precursor protein processing by BACE1, the Alzheimer's betasecretase. *J Cell Biol* 2003; 163: 97–107.
23. Yamaguchi I, Suda H, Tsuzuike N, Seto K, Seki M, Yamaguchi Y, Hasegawa K, Takahashi N, Yamamoto S, Gejyo F, Naiki H: Glycosaminoglycan and proteoglycan inhibit the depolymerization of beta2-microglobulin amyloid fibrils in vitro. *Kidney Int* 64: 1080–1088.
24. Kisilevsky R. The relation of proteoglycans, serum amyloid P and apo E to amyloidosis current status, *Amyloid* 2000;7: 23-25.
25. Calero M, Rostagno A, Ghiso J. Search for amyloid-binding proteins by affinity chromatography. *Methods Mol Biol* 2012;849:213-223.
26. Merlini G, Westermark P., The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med*, 2004; 255(2): 159-78.
27. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, Lovat LB, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002; 417:254-259.
28. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med* 2015; 373:1106–1114.
29. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, Tennent GA, Loesch A, Gilbertson JA, Hutchinson WL, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature* 2010;468 (7320):93-97.
30. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med*, 2006; 57: 223-41.

31. Hawkins PN, Aprile C, Capri G, Viganò L, Munzone E, Gianni L, Pepys MB, Merlini G. *Scintigraphic imaging and turnover studies with iodine-131 labelled serum amyloid P component in systemic amyloidosis*. Eur J Nucl Med, 1998; 25(7): 701-8.
32. Sipe, J. D., Benson, M. D., Buxbaum, J. N., Ikeda, S. I., Merlini, G., Saraiva, M. J., & Westermark, P. (2010). Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*, 2010;17(3-4), 101-104.
33. Laura M. Dember, Amyloidosis-Associated Kidney Disease, J Am Soc Nephrol 2006; 17: 3458 –3471.
34. Colegrove, K. M., Gulland, F. M. D., Harr, K., Naydan, D. K., & Lowenstine, L. J. Pathological features of amyloidosis in stranded California sea lions (*Zalophus californianus*). J. Comp. Path. 2009; 140: 105-112.
35. Lal A, Akhtar J, Khan MS, Chen Y, Yaron Goldman, Primary endobronchial amyloidosis: A rare case of endobronchial tumor, 2018; 23: 163-166.
36. Lida T, Yamashita K, Nakase H, Localized Gastrointestinal AL λ Amyloidosis, 2018;(17): 31161-8.
37. Garg T, Marak A, Ahmed R, Chander R, Jain M, An unusual presentation of primary cutaneous amyloidosis, 2017;23(8).
38. Patil PR, Warpe BM, Primary Localized Vesical Amyloidosis Mimicking Bladder Carcinoma: A Case Report, Iran J Pathol. 2016;11(5):448-451.
39. Meduri A, Rechichi M, Mazzotta C, Scalinci SZ, Jaroudi MO. ectropion and Conjunctival Mass in a Patient with Primary Bilateral Conjunctival Amyloidosis, 2016;5610753.
40. Gareb B, Perry M, Tadrous PJ, Isolated Light Chain Amyloidosis Involving the Parotid Gland: A Case Report, 2018. pii: S0278-2391(18)30199-X.
41. Penner CR, Muller S. Head and neck amyloidosis: a clinicopathologic study of 15 cases. Oral Oncol. 2006;42(4):421-429.
42. Tan, S.Y., et al., Primary localized orbital amyloidosis composed of the immunoglobulin gamma heavy chain CH3 domain. Clin Sci (Lond), 1994; 87(5): 487-91.
43. 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.
44. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, et al. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). Neuron 1994; 13: 45-53.
45. Cummings JL. Alzheimer's disease. N Engl J Med 2004; 351: 56.

46. Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, et al. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 1992; 359: 322-5.
47. Gong Y, Chang L, Viola KL, et al. Alzheimer's Disease affected brain: presence of oligomeric A beta ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10417.
48. Glenner, G.G; Wong, C.W. Alzheimer's disease and down's syndrome: Sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 122: 1131–1135.
49. Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A., Multhaup, G., McDonald, B.L., Beyreuther, K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and down syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985, 82: 4245–4249.
50. Batarseh YS, Duong QV, Mousa YM, Al Rihani SB, Elfakhri K, Kaddoumi A, Amyloid- β and Astrocytes Interplay in Amyloid- β Related Disorders, *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):338.
51. Nazliel B, Kocer B, Irkeç C, Baysal AI. GÜTF Nöroloji ABD da 1989-1998 Arasında İzlenen Serebral Kanama Olguları. *Ege Tıp dergisi* 2001;40: 105-9.
52. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Tenth Edition Volume 1: 1118-21.
53. Abbas A, Hastalığın Patolojik Temeli 7.Baskı 2009 Güneş Kitabevleri Ankara 2009; 6: 258-264.
54. Ankarçrona, M., Winblad, B., Monteiro, C., Fearn, C., Powers, E. T., Johansson, J., Kelly, J. W. Current and future treatment of amyloid diseases, *J Intern Med.* 2016; 280(2): 177–202.
55. 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.
56. Al-Ratrout JT, Satti MB: Primary localized cutaneous amyloidosis: a clinicopathologic study from Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 1997; 36: 428-434.
57. Hashimoto K. Cutaneous amyloidoses. In Demis DJ, Thiers BH, Burgdorf WHC, Raimer SS, eds. *Clinical Dermatology*, 19th revision, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992; 12-21: 1-13.
58. Eswaramoorthy V, Kaur I, Das A, Kumar B, Macular amyloidosis: etiological factors. *J Dermatol* 1999; 26: 305-10.
59. Westermark P, Noren P. Two different pathogenetic pathways in lichen amyloidosis and macular amyloidosis. *Arch Dermatol Res* 1986; 278: 201-13.
60. Maize J, Metcalf J. Metabolic diseases of the skin. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, (eds). *Lever's Histopathology of the skin*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 369-402.

61. Weyers M, Weyers I, Bonczkowitz M, Diaz-Cascajo C, Schill WB. Lichen amyloidosis: a consequence of scratching. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 923-8.
62. Persoons JH, Sutorius FJ, Koopman RJ, Schaafsma MR, van Doorn GA. Vulvar paraneoplastik amyloidosis with the appearance of a vulvar carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1041-4.
63. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med*. 1997;337:898-909.
64. Mahmood S, Palladini G, Santhorawala V, Wechalekar A: Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica*, 2014; 99(2): 209–221.
65. Suzuki K: Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion. *Clin Exp, Nephrol* 2012;16: 659–671.
66. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015; 32(10): 920-928.
67. Kourelis TV, Kumar SK, Go RS, et al. Immunoglobulin light chain amyloidosis is diagnosed late in patients with preexisting plasma cell dyscrasias. *Am J Hematol*. 2014; 89(11): 1051-1054.
68. Benditt EP, Eriksen N. Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 4025–4028.
69. Di Bartola, S. P. and Benson, M. D. The pathogenesis of reactive systemic amyloidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1989; 3: 31-41.
70. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1753(1): 11–22.
71. Helen J. Lachmann, M.D., Hugh J.B. Goodman, M.B., B.S., Janet A. Gilbertson, J. Ruth Gallimore, B.Sc., Caroline A. Sabin, Ph.D., Julian D. Gillmore, Ph.D., and Philip N. Hawkins, Ph.D., F. Med.Sci. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-71.
72. Marhaug, G. Three assays for the characterization and quantitation of human serum amyloid A. *Scand. J. Immunol*. 1983,18(4):329-338.
73. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute phase reactant for clinical practise. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 427-35.
74. *Betts JC, Edbrooke MR, Thakker RV, Woo P Scand J Immunol*. The human acute-phase serum amyloid A gene family: structure, evolution and expression in hepatoma cells 1991; 34(4):471-82.
75. *Sellar GC, Jordan SA, Bickmore WA, Fantes JA, van Heyningen V, Whitehead AS Genomics*. The human serum amyloid A protein (SAA)

superfamily gene cluster: mapping to chromosome 11p15.1 by physical and genetic linkage analysis, 1994; 19(2):221-7.

76. Gabay C, Kushner I, Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation *N Engl J Med.* 1999; 340(6):448-54.
77. *Kluve-Beckerman B, Drumm ML, Benson MD.* Nonexpression of the human serum amyloid A three (SAA3) gene. *DNA Cell Biol.* 1991; 10(9):651-61.
78. Lee HY, Kim MK, Park KS, Bae YH, Yun J, Park JI et al. Serum amyloid A stimulates matrix-metalloproteinase-9 upregulation via formyl peptide receptor like-1-mediated signaling in human monocytic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 989–998.
79. Su SB, Gong W, Gao JL, Shen W, Murphy PM, Oppenheim JJ. A seven-transmembrane, G protein-coupled receptor, FPRL1, mediates the chemotactic activity of serum amyloid A for human phagocytic cells. *J Exp Med* 1999; 189: 395–402.
80. Cunnane G. Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 67.
81. Simons JP, Al-Shawi R, Ellmerich S, Speck I, Aslam S, Hutchinson WL, Mangione PP, Disterer P, Gilbertson JA, Hunt T, Millar DJ, Minogue S, Bodin K, Pepys MB, Hawkins PN: Pathogenetic mechanisms of amyloid A amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(40):16115–120.
82. Dember L: Amyloidosis associated Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3458–71.
83. Gertz MA, Kyle RA: Amyloidosis: prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 124-138.
84. Ayar Y, Ersoy A, Oksuz MF, Ocakoglu G, Vuruskan BA, Yildiz A, Isiktas E, Oruc A, Celikci S, Arslan I, Sahin AB, Güllülü M, Clinical outcomes and survival in AA amyloidosis patients *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(6):535-544.
85. Vincent C, Revillard JP. Beta-2-microglobulin and HLA-related glycoproteins in human urine and serum. *Contrib Nephrol.* 1981;26: 66–88.
86. Zingraff JJ, Noel LH, Bardin T, Atienza C, Zins B, Druke TB, Kuntz D. Beta 2-microglobulin amyloidosis in chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1990;323(15):1070–1071.
87. Ogata H, Koiwa F, Takahashi J, et al. Cystic beta2-microglobulin amyloidoma in a patient on long-term hemodialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2006; 10: 159-61.
88. McCarthy JT, Williams AW, Johnson WJ. Serum beta 2-microglobulin concentration in dialysis patients: importance of intrinsic renal function. *J Lab Clin Med.* 1994; 123(4): 495–505.
89. Floege J, Ketteler M. Beta 2-Microglobulin-derived amyloidosis: an update. *Kidney Int* 2001; 59 (78):164-171.

90. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, De Amicis S, Rastelli F, Zerbini L. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2016; 9: 319–328.
91. Robert E Cronin, William L Henrich, Jeffrey S Berns. Dialysis-related amyloidosis. Uptodate version 2008; 16: 3.
92. Kiss E, Keusch G, Zanetti M, et al. Dialysis-related amyloidosis revisited. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:1460-1467.
93. Ozdemir BH, Ozdemir FN, Sezer S, Sar A, Haberal M. Among therapy modalities of end-stage renal disease, renal transplantation improves survival in patients with amyloidosis. *Transplant Proc.* 2006; 38: 432.
94. Mourad G, Argiles A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2-microglobulin-amyloidosis. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7(5):798-804.
95. Traut M, Haufe CC, Eismann U, et al. Increased binding of beta-2-microglobulin to blood cells in dialysis patients treated with high-flux dialyzers compared with low-flux membranes contributed to reduced beta-2-microglobulin concentrations. Results of a cross-over study. *Blood Purif.* 2007; 25: 432-440.
96. Schiffl H, Fischer R, Lang SM, Mangel E. Clinical manifestations of AB-amyloidosis: effects of biocompatibility and flux. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15; 840-845.
97. 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: Mc. Graw Hill Book Co, 2000;209 (22): 5345-5378.
98. Stoffels M, Szperl A, Simon A, et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 455-461.
99. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean Fever in Turkey Sohar E, Gani J, Pras M, eds. *Proceedings of the 1st International Conference on FMF (Jerusalem, 1997)* Tel Aviv: Freund, 1997; 66-71.
100. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006; 26 (6):489-96.
101. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10: 135–147.
102. Gattorno M, Galeotti C, Caorsi R, Hentgen V. Autoinflammatory syndromes. In: Bijlsma JWJ, editor. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases.* 2012; 372–89.
103. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1b production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103: 9982–87.

104. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9: 553–555.
105. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 1447–53.
106. Ozen S. Changing concepts in familial Mediterranean fever: is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation? *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1575–7.
107. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84: 1–11.
108. Koşan C. Ailevi Akdeniz Ateşine tanısal yaklaşım. *AÜTD* 2003; 35: 1-6.
109. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Ars* 2006; 41: 9-17.
110. Kavak US, Özen S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Sted* 2003; 12: 137-40. 10. Haghghat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever. *Shiraz E Medical Journal* 2006; 7: 1-18.
111. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007; 65: 318-24.
112. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean Fever (FMF). *QJM* 1997; 90: 643–647.
113. Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2000; 31: 310–319.
114. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ve amiloidoz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003; 12: 1-7.
115. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: Correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004; 5: 1–6.
116. Merlini, G. and P. Westermark, The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med*, 2004; 255(2): 159-78.
117. M. Vieira, M.J. Saraiva. Transthyretin: a multifaceted protein *Biomol Concepts*, 2014; 5: 45-54.
118. Robbins J. Thyroxine binding proteins. *Progress in Clinical and Biological Research* 1976; 5: 331-355
119. Gertz MA et al. J Am Coll Cardiol, Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015; 66: 2451-66.

120. T.Q. Faria, Z.L. Almeida, P.F. Cruz, et al. A look into amyloid formation by transthyretin: aggregation pathway and a novel kinetic model, *Phys Chem Chem Phys*, 2015;17: 7255-63.
121. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83:152 – 8.
122. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and Val122Ile mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS) . *Am Heart J*. 2012; 164: 222 – 8.
123. Leone O, Boriani G, Chiappini B. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 1237-41.
124. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, Furtado E, Barroso E, Daniel J, Samuel D, Adam R, Karam V, Poterucha J, Lewis D, Ferraz-Neto BH, Cruz MW, Munar-Ques M, Fabregat J, Ikeda S, Ando Y, Heaton N, Otto G, Suhr O: Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative Transplantation 2015; 99: 1847–1854
125. Benson MD. Ostertag revisited: The inherited systemic amyloidoses without neuropathy. *Amyloid* 2005;12: 75 –87.
126. Gregorini G, Izzi C, Obici L, Tardanico R, Rocken C, Viola BF, Capistrano M, Donadei S, Biasi L, Scavini T, Merlini G, Scolari F: Renal apolipoprotein A-I amyloidosis: A rare and usually ignored cause of hereditary tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 3680 –3686.
127. Magy N, Liepnieks JJ, Yazaki M, et al. Renal transplantation for apolipoprotein AII amyloidosis. *Amyloid* 2003; 10: 224.
128. Gillmore JD, Lachmann HJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, Zeng CH, Liu ZH, Li LS, et al. Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 444-451.
129. Şen B, Sarsık B., Özsan N. ve ark., Problems in Diagnosis of NonAA Renal Amyloidosis 2010; 26: 1.
130. Haidinger M, Werzowa J, Kain R, et al. Hereditary amyloidosis caused by R554L fibrinogen A α -chain mutation in a Spanish family and review of the literature. *Amyloid* 2013; 20: 72.
131. Kiuru S. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. *Amyloid* 1998; 5: 55-66.
132. Palsdottir A, Snorraddottir AO, Thorsteinsson L. Hereditary cystatin C amyloid angiopathy: genetic, clinical, and pathological aspects. *Brain Pathol* 2006; 16: 55

133. Benson MD, James S, Scott K, et al. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int* 2008; 74: 218.
134. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell III GG., Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2843–5.
135. Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165:1425.
136. Cazalets, C., et al., [Epidemiologic description of amyloidosis diagnosed at the University Hospital of Rennes from 1995 to 1999]. *Rev Med Interne*, 2003. 24(7): 424-30.
137. Shimazaki C, Hata H, Iida S, et al. Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan. *Intern Med* 2018; 57: 181.
138. Janssen S, Rijswijk MH van, Meijer S, Ruinen L, van der Hem GK: Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth J Med* 1986; 29: 376–385
139. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, Singleton A, Kiuru-Enari S, Paetau A, Tienari PJ, Myllykangas L: Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008; 40: 232–239.
140. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banyersad SM, Sattianayagam P, Wechalekar A, Gibbs SD, Venner CP, Wassef N, Mc- Carthy CA, Gilbertson JA, Rowczenio D, Hawkins PN, Gillmore JD, Lachmann HJ: Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000098.
141. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 665.
142. Orfila C, Lepert JC, Modesto A, et al. Fanconi's syndrome, kappa light-chain myeloma, non-amyloid fibrils and cytoplasmic crystals in renal tubular epithelium. *Am J Nephrol* 1991; 11: 345.
143. Moroni G, Banfi G, Maccario M, et al. Extracapillary glomerulonephritis and renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 695.
144. Palladini G, Merlini G. Current treatment of AL amyloidosis. *Haematologica* 2009; 94: 1044.
145. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011; 97: 75.
146. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol* 2016; 214:477–481.

147. Falk, RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112:2047
148. Vermeer AMC, Janssen A, Boorsma PC, Mannens MMAM, Wilde AAM, Christiaans I. Transthyretin amyloidosis: a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy. *Amyloid* 2017; 24: 87–91.
149. Rahman, JE, Helou, EF, Gelzer-Bell, R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 410.
150. White JA, Kim HW, Shah D, et al. CMR imaging with rapid visual T1 assessment predicts mortality in patients suspected of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 143–156.
151. Madsen LG, Gimsing P, Schiødt FV. Primary (AL) amyloidosis with gastrointestinal involvement. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 708.
152. James DG, Zuckerman GR, Sayuk GS, et al. Clinical recognition of AL type amyloidosis of the luminal gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 582.
153. Gertz M, Unsal A, Sokmen M, Harmankaya O, Alkim C, Kabukcuoglu F, Ozagari A: Duodenal biopsy for diagnosis of renal involvement in amyloidosis. *Clin Nephrol* 2012;77: 114-118.
154. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 291.
155. Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, et al. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 947.
156. Howard ME, Ireton J, Daniels F, et al. Pulmonary presentations of amyloidosis. *Respirology* 2001; 6: 61.
157. Dahl KA, Kernstine KH, Vannatta TL, et al. Tracheobronchial amyloidosis: a surgical disease with long-term consequences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 789.
158. Hamidi Asl K, Liepnieks JJ, Nakamura M, Benson MD. Organ-specific (localized) synthesis of Ig light chain amyloid. *J Immunol* 1999; 162:55-56.
159. Monge M, Chauveau D, Cordonnier C, et al. Localized amyloidosis of the genitourinary tract: report of 5 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 212.
160. Westermark P. Subcutaneous adipose tissue biopsy for amyloid protein studies. *Methods Mol Biol* 2012; 849:363.
161. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012; 119:488.

162. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 2010; 116:5126.
163. Glaudemans AW, Slart RH, Noordzij W, Dierckx RA, Hazenberg BP: Utility of 18 FFDG PET(/CT) in patients with systemic and localized amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 1095–1101.
164. Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Piers DA, et al. Diagnostic performance of 123I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med* 2006; 119:355.e15
165. Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve* 2013; 47: 157.
166. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007; 7: 2597.
167. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, Brugnano R, Manganaro M, Palladini G, Di Palma AM, Gallo M, Tosi PL, Salvadori M; Immunopathology Group: Italian Society of Nephrology: Renal involvement in systemic amyloidosis-an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 1608–1618.
168. Abdallah E, Waked E. Incidence and clinical outcome of renal amyloidosis: a retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(5): 950-8.
169. Ayar Y, Ersoy A, Yıldız A, Sayılar E, Çelikçi S, Arslan İ, Öksüz M, Güllülü M. The Evaluation of Amyloidosis Cases with Renal Involvement: A Single-Center Experience. *Turk Neph Dial Transpl* 2015; 24 (1): 68-73.
170. Chugh K. S. , Datta B. N. , Singhal P. C. , Jain S. K. , Sakhuja V , Dash S. C. Pattern of renal amyloidosis in Indian patients. *Postgrad Med J*, 1981; 57(663): 31-5.
171. Kösemehmetoğlu K. Renal Amiloidozis ve Klinikopatolojik Prognostik Faktörler. *Patoloji Uzmanlık Tezi*.2009;50
172. Potysová Z, Merta M, Tesar V, Jancová E, Honsová E, Rysavá R. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. *Int Urol Nephrol*, 2009.
173. Tajima S, Ushijima T, Matuya S, Horiuchi H. AA-type amyloidosis in association with non-Hodgkin's lymphoma following CMV viremia: Autopsy case. *Pathol Int.* 2010; 60(3): 222-7
174. Bollee G, Guery B, Joly D. Presentation and outcome of patients with systemic amyloidosis undergoing dialysis, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008; 3: 375-381).
175. Gertz MA, Leung N, Lacy MQ, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Greipp PR, Kumar SK, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ, Witzig TE, Clinical outcome of immunoglobulin light

- chain amyloidosis affecting the kidney, *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(10): 3132-37.
176. Onsrud M, Thorsby E. Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations. I. Effect on natural killer cell activity. *Scandinavian Journal of Immunology*. 1981;13(6):573–579
 177. Van der Westhuyzen DR, de Beer FC, Webb NR. HDL cholesterol transport during inflammation. *Hdl: Curr Opin Lipidol*. 2007; 18(2): 147-51.
 178. Lim AY, Lee JH, Jung KS, Gwag HB, Kim DH, Kim SJ, Lee GY, Kim JS, Kim HJ, Lee SY, Lee JE, Jeon ES, Kim K. Clinical features and outcomes of systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: a single-center experience. *Korean J Intern Med*. 2015;30(4):496-505.
 179. Abhijeet S, Theis J, Vrana J, Dubey N, Batra V, Sethi S. AA amyloidosis associated with hepatitis B. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 2407–12.
 180. Delgado MA, Liu JY, Meleg-Smith S. Systemic amyloidosis associated with hepatocellular carcinoma. Case report and literature review. *J La State Med. Soc*. 1999;151 (9):474-8.
 181. Nobata H, Suga N, Itoh A, Miura N, Kitagawa W, Morita H, Yokoi T, Banno S, Imai H. Systemic AA amyloidosis in a patient with lung metastasis from renal cell carcinoma. *Amyloid*. 2012; 19(4):197-200.