

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RENAL TRANSPLANTASYON VEYA KRONİK HEMODİYALİZ
TEDAVİSİ UYGULANAN RENAL AMİLOİDOZA SEKONDER
SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ GELİŞMİŞ OLGULARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ**

Dr. Ece BİLGİÇ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof Dr. Kenan KEVEN**

**ANKARA
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RENAL TRANSPLANTASYON VEYA KRONİK HEMODİYALİZ
TEDAVİSİ UYGULANAN RENAL AMİLOİDOZA SEKONDER
SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ GELİŞMİŞ OLGULARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ**

Dr. Ece BİLGİÇ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof Dr. Kenan KEVEN**

**ANKARA
2019**

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Ece BİLGİÇ	Sınav tarihi: 24/12/2019
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Kenan KEVEN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Renal Transplantasyon veya Kronik Hemodiyaliz Tedavisi Uygulanan Renal Amiloidoza Sekonder Son Dönem Böbrek Yetmezliği Gelişmiş Olguların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof.Dr.Gökhan NERGİZOĞLU
Jüri Başkanı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof.Dr. Kenan KEVEN
Tez Danışmanı
Jüri Üyesi
Nefroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.İhsan ERGÜN
Jüri Üyesi
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

İç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım bana mesleğimi sevdiren, bilimsel ve evrensel yaklaşımı, etik değerleri öğreten, değerli bilgilerini aktaran ve emeği geçen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve 2007'den beri öğrencisi olmaktan gurur duyduğum hem okulum hem yuvam olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinin tüm öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında değerli bilgisinden ve deneyimlerinden faydalandığım, anlayışını, sabrını ve desteğini esirgemeyen, akademik yaklaşımı ve kişiliğini her zaman örnek aldığım değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Kenan Keven ve çalışmanın yürütülmesi sırasında değerli katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. İhsan Ergün'e,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında verdikleri destekten dolayı AÜTF Nefroloji BD. Uzman doktorları Dr. Şahin Eyüpoğlu, Dr. Rezzan Eren, Dr. Gizem Kumru'ya ve Dmed diyaliz merkezleri veri tabanına ulaşmamı kolaylaştıran Ferhat Baş'a,

Asistanlığımı keyifli kılan, her zaman yanımda olan canım arkadaşlarım Dr. Buğru Bulat, Dr. Kübra Köken, Dr. F. Tuğçe Şah'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma,

Tez sürecinde yardımını esirgemeyen Dr. Hasan Nadir Rana'ya,

Hayatımın bütün dönemlerinde bana inanan, destek olan, beni koşulsuz seven, bu günlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan ve kızı olmaktan gurur duyduğum, hakkını asla ödeyemeyeceğim canım annem Yasemin Bilgiç'e, varlığıyla bana güç veren biricik babam Nahit Bilgiç'e, hayatıma girdiği andan beri hayatımı güzelleştiren Koray Köylü'ye sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	3
2.2. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ	4
2.2.1. Hemodiyaliz	5
2.2.2. Periton Diyalizi	5
2.2.3. Renal Transplantasyon	6
2.3. AMİLOİDOZ	6
2.3.1. Sınıflaması, Etyolojisi, Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri	6
2.3.1.1. Renal AA Amiloidoz Nedenleri	8
2.3.1.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	9
2.3.1.1.2. Ankilozan Spondilit	12
2.3.1.1.3. Romatoid Artrit	12
2.3.1.1.4. Sjögren Sendromu	12
2.3.1.1.5. Hidradenitis Suppurativa	13
2.3.1.1.6. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	13
2.3.1.1.7. Behçet Hastalığı	15
2.3.2. Renal AA Amiloidoz Tedavi ve Prognuzu	15
2.3.2.1. Kolşisin	15
2.3.2.2. TNF İnhibitörleri	16
2.3.2.3. Anti Sitokin Ajanlar	16
2.3.2.3.1. IL-6 Reseptör Blokörleri	16

2.3.2.3.2. IL-1 Reseptör Blokörleri	17
2.3.2.3.2.1. Anakinra	17
2.3.2.3.2.2. Canakinumab	17
2.3.2.3.2.3. Rilonacept	17
2.3.3. Renal Replasman Tedavisi Gerektiren Renal AA Amiloidoz	18
2.3.3.1. Renal AA Amiloidoz ve Kronik Hemodiyaliz	18
2.3.3.2. Periton Diyalizi ve Renal AA Amiloidoz	18
2.3.3.3. Renal AA Amiloidoz ve Renal Transplantasyon.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. HASTALAR İLE İLGİLİ TANIMLAR	22
3.2. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	22
4. BULGULAR	24
4.1. KRONİK HEMODİYALİZ TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI	24
4.2. RENAL TRANSPLANTASYON TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR.....	45
ÖZET	47
SUMMARY.....	49
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
AA	: Amiloid A
AL	: Amiloid hafif zincir
ATTR	: Transtretin
AS	: Ankilozan spondilit
CAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
EPO	: Eritropoetin
ERİ	: Eritropoetin rezistans indeksi
ESA	: Eritropoez stimüle edici ajan
EULAR	: European League Against Rheumatism
FMF	: Ailevi akdeniz ateşi
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GİS	: Gastrointestinal
Hb	: Hemoglobin
HD	: Hemodiyaliz
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
JİA	: Juvenil idiyomatik artrtit
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
MEFV	: Mediterranean fever
MMF	: Mikofenolat mofetil
PD	: Periton diyalizi
PTH	: Parathormon
RRT	: Renal replasman tedavisi
RA	: Romatoid artrtit

SAA	: Serum amiloid a
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TNF	: Tümör nekrozis faktör
UF	: Ultrafiltrasyon
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Türkiye’de yıllara göre son dönem böbrek hastalığı prevalansı ve insidansı.....	4
---	---



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Kronik böbrek hastalığı evreleri.....	4
Tablo 2.	2018 yılı sonu itibariyle kronik HD/PD programında veya fonksiyone greftle ilgilenmekte olan tüm hastaların RRT tipine göre dağılımı	5
Tablo 3.	Böbrek tutulumu olan amiloidozlar	10
Tablo 4.	AA amiloidoz nedenleri	14
Tablo 5.	Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların etiyojilere göre dağılımı	28
Tablo 6.	Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan AA amiloidoz gelişen hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri	29
Tablo 7.	Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri	31
Tablo 8.	Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri	32
Tablo 9.	Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri	33
Tablo 10.	Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan FMF'e sekonder AA amiloidoz gelişen hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri	33
Tablo 11.	Renal transplantasyon tedavisi uygulanan hastaların etiyojilere göre dağılımı	35
Tablo 12.	Renal replasman tedavisi uygulanan FMF'e sekonder AA amiloidoz gelişen hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri	35
Tablo 13.	Renal transplantasyon tedavisi uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri	36
Tablo 14.	Renal replasman tedavisi uygulanan AA amiloidoz gelişen hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri.....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), en az 3 aydır devam eden böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormalliği olarak tanımlanırken, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 15 mL/dk/1.73 m²'nin altına düşmesi son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olarak tanımlanmaktadır (1). Diyalizle karşılaştırıldığında renal transplantasyon (RT) daha iyi sağ kalım (2, 3) ve hayat kalitesi (4) sağlamaktadır. Avrupa'da son dönem böbrek yetmezliğinin insidansı artmakta ve hangi diyaliz modalitesinin daha iyi sonuçlara sahip olduğu ile ilgili önemli bir tartışma söz konusudur. Renal transplantasyon, en iyi sağ kalımla ilişkili olmasına rağmen transplant uyumsuzluğu veya donör böbrek sayısındaki yetersizlik gibi nedenlerle bu seçenek her hastaya uygulanabilir değildir (5).

Dünya'da SDBH nedeni olarak renal amiloidoz olgularını daha çok immunglobulin hafif zincirli (AL) amiloidoz olguları içermektedir (6, 7). AL amiloidozu olan hastaların %70'inde renal tutulum görülmekte (8) ve beklendiği gibi bu olgularda renal replasman tedavileri ile yüksek mortalite dikkati çekmektedir (6, 9). Türk Nefroloji Derneği'nin Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre 2018 yılı sonu itibariyle Türkiye'de renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren SDBH insidansı milyon nüfus başına 149, prevalansı ise 988.4'dir (10). Ülkemizdeki SDBH'lı hastaların % 78.85'i HD, % 7.24'ü PD ve %13,91'i böbrek nakli tedavileri altındadır (10). 2018 yılı sonu itibarıyla prevalan HD hastalarının SDBH etyolojisine göre dağılımında amiloidoz nedeniyle SDBH gelişmiş hastalar %1.76'sını oluşturmaktadır (10). AL amiloidoz ise ülke veri sisteminde hemen hemen hiç yer almamakta ve olguların hemen tümünü AA amiloidoz oluşturmaktadır (11). Buna rağmen gerek dünya literatüründe gerekse ülkemiz verilerinde genel diyaliz popülasyonuna bakıldığında; AA amiloidoz nedeniyle SDBH gelişen ve RRT uygulanan hastalarda diğer nedenlerle SDBH gelişen hastalara göre daha yüksek mortalite görülmektedir (12). AA amiloidoz iyi tanımlanmasına rağmen, SDBH gelişmiş hastalardaki prognostik belirteçleri, doğal gidişatı ve hastalığın

tedavisi ile ilgili çok az çalışma mevcuttur (13, 14). Bu hasta grubunda kötü prognozdan sorumlu risk faktörleri halen yeterince irdelenmemiştir (15-18).

Bu tez çalışmasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) diyaliz ünitesinde ve Dmed diyaliz merkezleri tarafından takipleri yapılan Ekim 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında hemodiyaliz uygulanan AA amiloidozlu hastalar ve diğer olguların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak AÜTF Nefroloji Bilim dalı tarafından takipleri yapılan renal transplantasyon tedavisi uygulanan AA amiloidozlu hastalar ile kontrol grubu değerlendirilmiştir.



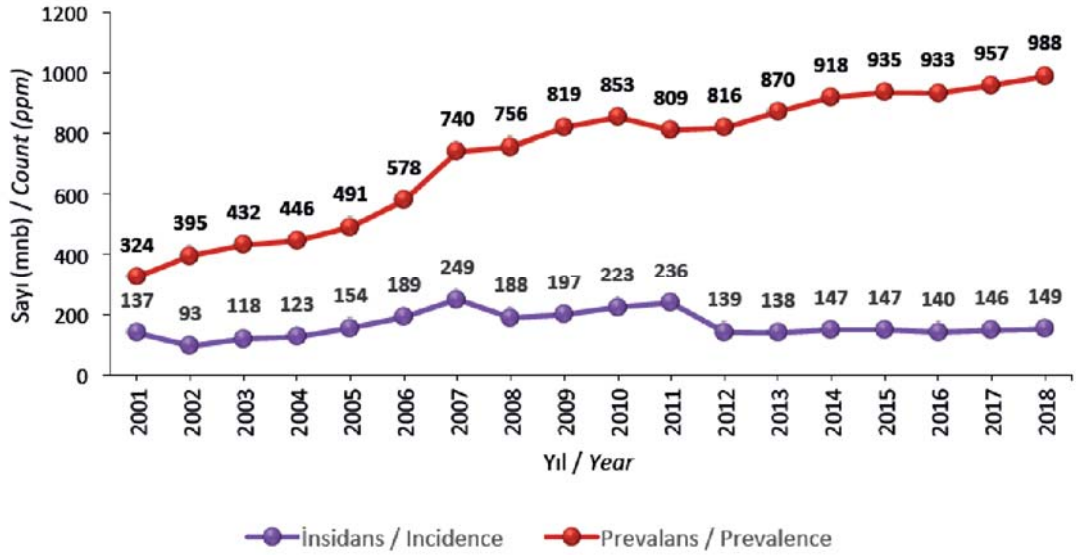
2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) 2002 kılavuzuna göre KBH; glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'da azalma olsun ya da olmasın, böbrekte üç ay veya daha uzun süre devam eden yapısal veya fonksiyonel anormallikler olması; böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH' nın üç ay veya daha uzun süredir 60 ml/dk/1,73 m²'den daha düşük olması olarak tanımlanmaktadır (19). GFH'nın 15 mL/dk/1.73 m²'nin altına düşmesi ise son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olarak tanımlanmaktadır (20). KBH'nda evrelendirme GFH düzeyine göre yapılmaktadır (**Tablo 1**) (20). Genel yetişkin popülasyonunda KBH evre 3-5 prevalansı %10'a varan yüksekliktedir. Artan yaşla beraber böbrek fonksiyonun azalması nedeniyle KBH prevalansı yaşlı popülasyonda daha yüksek olup, 85 yaş üzerindeki hastaların %40-50'sinde KBH olduğu düşünülmektedir (21, 22). Ülkemizde SDBH'nın prevalansı ve insidansı artmaktadır, 2001 yılından itibaren SDBH insidans ve prevalans değişimi **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Diğer ülkelerdeki prevalans ve insidans incelendiğinde; ABD'de SDBH prevalansı artarken insidansı azalmaktadır, SDBH prevalansı, son yıllık rapora göre 2016 yılına göre %2,6 artış görülürken insidans; ABD'de 1998 yılından beri ilk kez en düşük düzeyde 340/milyon olarak bulunmuştur. Bunun nedeninin genel popülasyonda etkin kan basıncı kontrolü ve statinlerin kullanımıyla beraber böbrek yetmezliğinin önlenmesi veya ertelenmesi olduğu düşünülmektedir (23). Öte yandan Avrupa'da SDBH hem prevalansı hem insidansı artmaktadır; 2017 yılı Avrupa verilerini içeren son yıllık raporda SDBH insidansı 128/milyon ve prevalansı da 892/milyon olarak bildirilirken (24), 2016 yılına ait Avrupa yıllık raporunda insidans 117/milyon ve prevalans 831/milyon olarak bulunmuştur (25). Diabetes mellitus (DM) SDBH'nın hem gelişmiş gelişmekte olan ülkelerdeki en sık nedenidir (26). Ülkemizde de HD tedavisi uygulanan hastaların ise %36,77'sini DM mevcut olan hastalar oluşturmaktadır, bunu %30,49 ile hipertansiyon (HT) takip etmektedir (10).

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı evreleri (20)

Evre	GFH (mL/dk/1,73 m ²)	Tanım
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif- orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta- ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği



Şekil 1. Türkiye’de yıllara göre son dönem böbrek hastalığı prevalansı ve insidansı (10)

2.2. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

KDIGO 2012 kılavuzu, böbrek yetmezliğiyle beraber serözit, asit-baz veya elektrolit imbalansı veya kaşıntı gibi belirti veya bulgular bulunması durumunda RRT önermektedir. Ayrıca ekstrasellüler sıvı volümünü kontrolün kontrol edilememesi veya kan basıncının kontrol edilememesi, diyetle müdahaleye rağmen beslenme durumunda progresif kötüleşme veya kognitif bozulmanın gelişmesi gibi semptomlar varlığında da RRT önerilmektedir (27). Buna

rağmen diyaliz gerektiren tipik üremik semptomlar genellikle GFR düzeyi 5 ile 10 ml/dk/1,73 m² arasındayken gelişmektedir (28). SDBH’da RRT olarak HD, PD ve RT uygulanabilmektedir (29) SDBH’larında hangi diyaliz modalitesinin seçilmesi konusunda uzun dönem prognoz sonuçları çelişkilidir. Ülkemizde TND 2018 yıl sonu verilerine göre RRT tipine göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

2.2.1. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz (HD), SDBH için hem ülkemizde hem ABD’de en çok tercih edilen RRT yöntemidir (10, 30), bununla beraber son yıllarda PD ile diyalize başlayan SDBH olan hastaların sayısında dikkate değer bir artış söz konusudur (30). Ülkemizde TND 2018 yıl sonu verilerine göre RRT tipine göre dağılım **Tablo 2’de** gösterilmiştir.

Tablo 2. 2018 yılı sonu itibariyle kronik HD/PD programında veya fonksiyone greftle ilgilenmekte olan tüm hastaların RRT tipine göre dağılımı (10)

	n	%
Hemodiyaliz	60643	74,82
Periton diyalizi	3192	3,94
Renal transplantasyon	17220	21,24
Toplam	81055	100,00

2.2.2. Periton Diyalizi

Sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD); yarı geçirgen özelliğe sahip bir periton membran aracılığıyla plazma ve sıvı, elektrolit ve toksik metabolitlerinin peritoneal kavite arasında değişimini sağlayan bir RRT’dir. CAPD’nde; peritonit, çıkış yeri infeksiyonu ve non infeksiyöz problemler (herni, genital ödem, hidrotoraks ve hiperlipidemi) gibi komplikasyonlar görülebilir (31).

Diyalizin başlanmasıyla beraber ilk dönemlerde PD, HD'e kıyasla daha iyi bir sağ kalıma sahiptir (32-34). PD, HD'e göre rezidüel renal fonksiyonu daha iyi korunmasını sağladığı düşünülmektedir (32, 35, 36).

2.2.3. Renal Transplantasyon

GFR 20 ml/dk/1.73 m² altına indiğinde ve son 6-12 ay içerisinde geri dönüşsüz bir KBH progresyonu varlığında 2012 KDIGO kılavuzuna göre RT yöntemi planlanabilir (27). Diyalizle karşılaştırıldığında RT daha uzun bir sağ kalım sağlamaktadır (3, 37, 38). Organ bağışının azlığı gibi nedenlerle RT artan ihtiyacı karşılayamamaktadır ve günümüzde günlük HD ile RT sağ kalımları konusunda araştırmalar mevcuttur (39).

2.3. AMİLOİDOZ

2.3.1. Sınıflaması, Etyolojisi, Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri

Amiloidozun global insidansının milyon nüfus başına 5 ila 9 vaka olduğu tahmin edilmektedir (40, 41). Amiloidoz; suda çözünmeyen protein yapıların β -kırımlı tabakalar halinde ekstraselüler alanda birikmesiyle karakterize protein fibrilleridir (42). Amiloid proteini, plazmadaki yüksek yoğunluklu lipoprotein ile ilişkili apolipoproteinlerden olan ve plazmadaki inflamatuvar sitokinler tarafından transkripsiyonla düzenlenen serum amiloid A proteinin (SAA) bir derivativesidir (43).

Amiloidoz tanı ve sınıflamasında morfolojik, sitokimyasal ve immunhistokimyasal yardımcı yöntemlerle biyopsi ile elde edilen dokunun incelenmesi önemlidir (44). Böbrek biyopsisi diğer bölgelerin biyopsilerine göre işlem sonrası kanama riski en yüksek bölgedir (%1,2) (45). Buna rağmen böbrek biyopsisinin AA amiloidozda sadece tanıda değil prognoz ve klinik sonuçlarında önemli olabileceği bildirilmiştir (46). Subklinik AA taramak veya tanıyı kesinleştirmek amacıyla abdominal yağ biyopsisi kullanılabilir. Bu non-

invaziv teknik ilk olarak AA amiloidozundan şüphelenilen RA hastalarında geliştirilmiştir ve bu teknikle elde edilen dokuların Kongo kırmızısı ile boyanarak; polarize ışık mikroskopunda tipik elma yeşili birefrenjans gösteren amiloid depozitlerinin görülmesi tanı için ilk seçenek olarak önerilmektedir. Bu teknik organ biyopsisine nazaran potansiyel kanama riskinden daha az kanamaya sahiptir (47). AA tanısında ayrıca gastrointestinal biyopsiler benzer şekilde uygun olup kolon ve rektum biyopsileri ile karşılaştırıldığında duodenal biyopsinin daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu görülmüştür (48). Negatif abdominal yağ biyopsisi olan vakalarda labial minör tükürük bezleri de bir başka tanı için kolay ve bilgi sağlayabilen bir bölgedir (49). Son çalışmalarda labial minör tükürük bez biyopsisinin; AA amiloidoz tanısında sensitivitesi %86 ve spesifitesi %100 olarak bildirilmiştir (50).

Klinik tablo, hasta sağ kalımı ve tedavi planlanması amiloidoz tiplendirmesi ile yakın ilişkilidir (8) Bu nedenle amiloid depozitlerinin tiplendirmesi her zaman için zorunlu olup; çoğu hastada kesin tanıya parafin bloklar veya frozen kesitlerdeki anti-SAA antikorunun immunohistokimyasal incelenmesiyle ulaşılmaktadır (47). İmmünohistokimya veya ışık mikroskopuyla tanıya ulaşılamayan vakalarda immun-elektron mikroskopisi, Western Blot, dokulardaki amiloid proteinlerin aminoasit sekanslanması ve proteomik temelli metodlar denenebilir (51).

Amiloidoza sebep olan 25'ten fazla protein tanımlanmıştır (8). SDBH olan hastalarda görülen sistemik amiloidozun ana tipleri primer hafif zincir (AL) amiloidoz, amiloid A (AA) amiloidoz, familial amiloidoz, herediter (otozomal dominant genetik mutasyon ilişkili) amiloidoz veya senil (mutasyonsuz) transtretin (ATTR) amiloidoz ve β 2 mikroglobulin ilişkili amiloidozdur (40). Böbrek tutulumu olan amiloidoz tipleri **Tablo 3**'te gösterilmiştir. İngiltere'de Ulusal Amiloid Merkezi verilerine göre amiloidoz olguları içinde AL amiloidozun oranı 1987-2012 yılları arasında %67 iken, AA amiloidoz oranı ise 1987-1992 yılları arasında %32 iken 2009-2012 yılları arasında önemli derecede azalarak %6.8'e gerilediği tespit edilmiştir (52). Aynı merkezin 7747 amiloidozlu hastayı içeren 25 yıllık verilerine göre ise AA amiloidoz tüm vakaların %10,5'ini ve AL

amiloidoz ise %60'ını oluşturmaktadır (53). Amiloidozların klinik özellikleri, öncü proteinin tipine, dağılımına ve amiloid birikim miktarına bağlıdır. En sık görülen iki amiloidoz tipi olan AA ve AL amiloidozlarda ana tutulum yerleri böbrek, kalp ve karaciğerdir. AA amiloidoz belirgin olarak böbrekleri etkilemektedir ve hastaların %95' inden fazlasında proteinüri görülür. Yaklaşık yarısında nefrotik sendrom ve %10'unda SDBH gelişmiştir. Dalak, karaciğer, adrenal ve gastrointestinal sistem tutulumu sık olmakla beraber organ disfonksiyonu yapmamaktadır. Kardiyak ve nöropatik tutulum oldukça nadir görülmektedir (15).

2.3.1.1. Renal AA Amiloidoz Nedenleri

Güncel kohort çalışmaları ve yeni vaka takdimleri ile AA amiloidozuyla ilişkilendirilen inflamatuvar hastalıklar; zaman içerisinde sürekli bir değişim içerisindedir. Uzun yıllar boyunca AA amiloidozundan özellikle belirgin akut faz reaksiyonu gösteren kronik infeksiyonlar (tüberküloz, osteomyelit) sorumlu tutulmuş ve gelişmekte olan ülkelerde hala ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (54). Büyük vaka serilerine göre ise AA amiloidozdan sorumlu olguları; altta yatan kronik inflamatuvar artrit'in (romatoid artrit, juvenil idiopatik artrit(JIA) ve diğer artritler) %60'ı oluştururken, kronik infeksiyonlar (bronşiektazi, intravenöz madde bağımlılığı, parapleji komplikasyonu, osteomyelit, tüberküloz ve diğerleri) %15'i, otoinflamatuvar sendromlar (FMF, TNF reseptör ilişkili periyodik ateş sendromu, Muckle–Wells sendromu, hiper-IgD ve periyodik ateş sendromu) %9'u, Crohn Hastalığı %5'i, diğer nedenleri (Castleman hastalığı, neoplazi, vaskülit) %6'sı ve bilinmeyen nedenler %6'sı oluşturmaktadır (15). İngiltere Ulusal Amiloid Merkezi verilerine göre ise AA amiloidozun %28'i RA'e sekonder, %11'ini kronik infeksiyonlar, JIA %8'ini, inflamatuvar barsak hastalığı ise %5'ini oluşturmaktadır (53). Ülkemizde ise amiloidozun %88'ini AA amiloidoz (%73'ü FMF), %4,6'sını AL amiloidoz oluşturmaktadır (11).

Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada AA amiloidoz vakalarının %64’ünü FMF, %10’unu bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), %4’ünü RA, %3’ünü spondiloartropati, %2’sini kronik osteomyelit, %7’sini bilinmeyen nedenler oluşturduğu gözlenmiştir (55). **Tablo 4**’te AA amiloidoz nedenleri sıralanmıştır.

2.3.1.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tüm dünyada en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır (56). İlk olarak 1945 yılında allerji uzmanı Sheppard Siegal tarafından; Yahudi hastalarda kutanöz bulgular, rekürren peritonit ve periyodik ateş atakları görmesi üzerine “benign paroksizmal peritonit “olarak tanımlanmıştır (57). 1954 yılında Hobart Reimann FMF’i; periyodik, siklik, ritmik, epizodik, relapslarla seyreden, paroksizmal ve intermittan özellikleriyle tanımlayan ilk klinisyendir (58). FMF literatürde kullanılan adını almadan önce periyodik serozit, Ermeni Hastalığı, Siegal, Cattan, Mamou Sendromu, Reimann Hastalığı gibi bir çok ad ile birlikte anılmıştır (59). FMF adı ise 1955 yılında Profesör Harry Heller tarafından önerilmiş ve dünya çapında bu isimle kabul edilmiştir. Profesör Heller ve arkadaşları ise FMF’in uzun dönem komplikasyonu olarak amiloidoz kaynaklı FMF ilişkili nefropatiyi de ilk kez tanımlamışlardır (60). FMF; Akdeniz havzasında, Mezopotamya veya Fenike topraklarında yaşayan Ermenileri, Askenazi Yahudileri dışında Yahudileri (İberya yarımadasına göç etmiş Sefarat Yahudileri), Türkler, Araplar (çoğunlukla kuzey afrikalılar; Maghreb’inler) ve Dürzi popülasyonunda (Batı Asya’dan orijin alan Arapça konuşan topluluk) sıklıkla karşılaşılmaktadır. Buna rağmen son birkaç yüzyıldaki bir çok göç nedeniyle FMF’ e neden olan gen; Batı Avrupa, Amerika, Çin, Japonya, Avustralya ve Yeni Zelanda’ya yayılmıştır (61).

Tablo 3. Böbrek tutulumu olan amiloidozlar

Fibril protein	Prekürsör protein	Sistemik ve/ veya lokalize	Kazanılmış veya herediter	Hedef Organlar
AL	Immunglobulin hafif zincir	S, L	K, H	SSS hariç tüm organlar
AH	Immunglobulin ağır zincir	S, L	K	SSS hariç tüm organlar
AA	(Apo) Serum Amiloid A	S	K	SSS hariç tüm organlar
ATTR	Transtiretin	S	H	Kalp, OSS, göz, leptomeninks nadiren böbrek
AApoAI	Apolipoprotein A I	S	H	Kalp, karaciğer, PSS, böbrek, cilt, larinks,
AApoAII	Apolipoprotein A II	S	H	Böbrek
AApoAIV	Apolipoprotein A IV	S	K	Böbrek medulla ve sistemik
AApoCII	Apolipoprotein A CII	S	H	Böbrek
AApoCIII	Apolipoprotein A CIII	S	H	Böbrek
ALys	Lizozim	S	H	Böbrek
ALECT2	Lökosit kemotaktik faktör 2	S	K	Böbrek
AFib	Fibronojen α	S	H	Böbrek

FMF'in Türkiye'deki görülme sıklığı ile ilgili veriler ulusal bir veri tabanına sahip olunamaması nedeniyle alan çalışmalarının raporlarının sonuçları ile tahmin edilmektedir. Bir alan araştırmasına göre FMF'in Türkiye'deki prevalansı 1:1000 olarak bildirilirken (62) 1990'ların başında yapılan başka çalışmalarda FMF'in özellikle orta ve doğu Anadolu'da ve Karadeniz bölgesinden köken aldığı görülmüştür (63). Bu gözlemlerden sonra, orta Anadolu'da yer alan Sivas ve Tokat şehirlerinde yapılan 3 alan çalışmasında Sivas merkezde prevalans 3:1000, Sivas-Zara'da 8.8:1000 ve Tokat'ta ise 8:1000 olarak saptanmıştır (64-66). Diğer yandan Türkiye'nin kuzeybatısında Balkanlara yakın bölgesinde yapılan bir çalışmada ise FMF prevalansı 6:10000 gibi düşük bulunmuştur (67).

1997 yılında, MEFV adı verilen (*Mediterranean Fe Ver*) gen tanımlanarak, 16. kromozomun (p13.3) kısa kolunda bulunduğu saptanmıştır. MEFV geni; 14 Kb genomic DNA'yı kapsamakta ve 10 exondan oluşmaktadır. Sadece 5 MEFV mutasyonu (V726A, M694V, M694I, M680I, ve E148Q) Ermenilerde, Araplarda, Yahudilerde ve Türklerde görülen tipik FMF vakalarının % 74'ü ile ilişkili bulunmuştur (68). 86 kD moleküler ağırlığa sahip; 781 aminoasit-proteinden oluşan Pyrin; MEFV geni tarafından kodlanmaktadır (69). MEFV geni tarafından kodlanan pyrin; nötrofiller, monositler, dentritik hücreler ve fibroblastlarda yoğun olmak üzere eksprese edilmektedir. Pyrin'in rolü ile ilişki çelişkiler bulunmakla beraber normal fonksiyonunun inflamasyonun regülasyonu olduğu düşünülmektedir. Pyrin; inflamazomun önemli bir bileşiği olan adaptör protein ASC ile etkileşerek, kaspaz-1 aktivasyonunu sağlayacak multiprotein kompleksini oluşturur. Kaspaz-1 aktivasyonu pro IL-1 β üretilmesine öncülük eder ve bunu FMF'in patogeneğinde majör rol oynayacak IL-1 β aktivasyon ve sekresyonu takip eder (70, 71). FMF ilişkili kayıp (missense) mutasyonların çoğunluğu exon 2,3,5 ve 10'da yerleşimli olup en sık görülen mutasyonlar sırasıyla; exon 10'da M694 V, M680I, V726A, M694I ve exon 2'de E148Q'dur. Bu mutasyonlar riskli popülasyonlardaki klasik vakaların üçte ikisini oluşturmaktadır (68). MEFV mutasyonu; RA, spondiloartropatiler, vaskülit, Behçet sendromu, inflamatuvar barsak hastalıkları, multiple skleroz ve glomerulonefrit gibi hastalıklarda diğer normal popülasyona göre daha sık oranda görülebilmektedir (72). MEFV gen mutasyonları inflamatuvar hastalıklarda amiloidoz oluşum riskini arttırabilmektedir (73). M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda FMF'in daha genç yaşta ortaya çıktığı, artrit ve amiloidoz gelişimine yatkınlık ve hastalık aktivitesini kontrol için daha yüksek dozlarda kolşisine ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir (68).

FMF hastalarında; eğer erken tanı konulmaz veya tedavi edilmezse hastalarda mortalitenin ana nedeni olarak suçlanan AA amiloidozu gelişmektedir (74). FMF ilişkili amiloidoz AA tipiyle ilişkili olup; özellikle böbrekler, gastrointestinal tutulumda görülebilmektedir. Renal amiloidoz asemptomatik proteinüri ile prezente olabilmekte ve böbrek yetmezliğine ilerleyebilmektedir. Amiloidoz

gelişimi için ana risk faktörleri; amiloidoz aile öyküsü, erkek cinsiyet, artrit, M694V ve SAA α/α homozigozitesi'dir (75).

2.3.1.1.2. Ankilozan Spondilit

Ankilozan Spondilitli olgularının %1,1'inde AA amiloidoz geliştiği ve amiloidoz gelişen grubun %50'sinde RRT ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (76). Buna ek olarak AS hastalarında renal amiloidoz gelişiminden; sigara içimi, eroziv periferik artrit, bambu omurga ve inflamasyon belirteçleri (sedimentasyon) sorumlu olduğu düşünülmektedir (77).

2.3.1.1.3. Romatoid Artrit

Gelişmiş ülkelerde renal AA amiloidozun en sık nedeni romatoid artrit (RA)'dir (78-80). RA'li hastalarda amiloidoz prevalansı tanısal strateji ve popülasyona göre %7 ila %30 arasında değişmektedir (81-85). AA amiloidozu; RA'in ciddi bir komplikasyonu olup %15'e varan oranda artmış mortaliteden sorumludur (86).

2.3.1.1.4. Sjögren Sendromu

Sjögren Sendromu'na (SS) bağlı amiloidoz hem lokalize hem sistemik gelişebilir; çoğunlukla vakalar özellikle cildi ve akciğeri tutan lokalize amiloidozu içerse de böbrek, trakeobronşiyal, dil, göğüs, tükrük bezi ve vokal kordun tutulumu da gerçekleşebilmektedir. Lokalize amiloidozların büyük bir kısmından AL tipi amiloid birikimi sorumlu tutulurken, vakalarda AA amiloidozu nadir görülmektedir. SS tanısından 1 ila 25 yıl içerisinde amiloidoz tanısı konulmakta ve amiloidoz gelişimi gözlenen hastaların çoğunluğunda; hipergamaglobulineminin tetiklediği B hücre hiperreaktivitesi, romatoid faktör ve/veya anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikör pozitifliği gözlenmiştir. SS'da

yüksek serolojik aktivite görüldüğünde lokalize amiloidozdan şüphelenilmesi önerilmektedir (87).

2.3.1.1.5. Hidradenitis Suppurativa

Hidradenitis Suppurativa (HS) otoinflamatuar özelliklere sahip önemli bir hastalıktır (88). HS rekürren ve ağrılı nodüller, abseler ve kıl folikülünü içeren sinüs traktları ile karakterize kronik tekrarlayan inflamatuar bir deri hastalığıdır. HS bir çok kutanöz ve sistemik komplikasyonla ilişkili olup bunlar kronik ağrı, anemi, lenfödem ve AA amiloidoz gelişimidir (89). HS'de nadir olarak AA amiloidoz gelişimi bildirilmiştir (90, 91).

2.3.1.1.6. İnflamatuar Barsak Hastalığı

Crohn Hastalığı (CH) sekonder amiloidoza yola açan kronik inflamatuar artritler, kronik infeksiyonlar ve periyodik ateş sendromlarından sonra dördüncü sırada yer almaktadır (15). AA amiloidoz görülme oranı CH'da %0,3 ile %10,9 arasında iken, ülseratif kolit (ÜK) hastalarında bu oran %0-%0,7 arasında değişmektedir (92, 93).

Tablo 4. AA amiloidoz nedenleri

Kronik inflamatuvar artritler	Periyodik sendromlar
Romatoid artrit (RA)	Ailevi akdeniz ateşi (FMF)
Juvenil idiopatik artrit	Kriyoprin ilişkili periyodik sendrom (CAPS)
Ankilozan spondilit (AS)	TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
Psöriatik artropati	SAPHO sendromu
Reaktif artrit	Mevalonat kinaz eksikliği
Erişkin still hastalığı	
Sistemik lupus eritematozis (SLE)	İnflamatuvar barsak hastalığı
	Crohn hastalığı
	Ülseratif kolit
Vaskülitler	Neoplaziler
Poliarteritis nodoza (PAN)	Hodgkin Hastalığı
Takayasu arteriti	Renal hücreli karsinom
Behçet Hastalığı	Akciğer/barsak/ürogenital adenokarsinomu
Dev hücreli arterit	Bazal hücreli karsinom
İmmün yetmezlikler	Hairy cell lösemi
Hiperimmunoglobulin M sendromu	Castleman hastalığı
Hipogamaglobulinemi	Hepatik adenom
Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)	
Siklik nötropeni	
İnsan immünyetmezlik virüsü	
Diğer Nedenler	Kronik infeksiyonlar
Damardan veya subkutanöz madde bağımlılığı	Bronşiektazi
Ig G4 ilişkili hastalık	Kronik kütanöz ülserler
Kistik fibrozis	Kronik pyelonefrit
Obezite	Kronik osteomyelit
Atriyal miksuma	Subakut bakteriyel endokardit
Hidradenitis suppurativa (HS)	Lepra
Kartagener sendromu	Tüberküloz
Epidermolizis bülloza	Whipple hastalığı
Orak hücreli anemi	

2.3.1.1.7. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı (BH) rekürren oral ve genital ülserasyonlar ve üveit ile seyreden multisistemik bir hastalık olmakla beraber vasküler tutulum amiloidoz gelişimi için yüksek riskle ilişkilidir. BH'da amiloidoz böbrek yetmezliğinin en sık rastlanılan nedenidir (94). SDBH gelişmesini takiben AA amiloidozlu BH'nda yeterli data olmamasına rağmen RT uygulanmasının daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (95).

2.3.2. Renal AA Amiloidoz Tedavi ve Prognuzu

Renal AA amiloidozunda; asemptomatik proteinüri, nefrotik sendrom ve/veya progresif renal fonksiyon bozulması görülebilirken büyük bir çoğunlukta son dönem böbrek yetmezliği görülmektedir (96, 97).

2.3.2.1. Kolşisin

Goldfinger tarafından 1972 yılında tesadüfen keşfedilen kolşisin; FMF tedavisinde etkin ve ilk sıra tedavi olarak kabul edilmektedir (98). Günlük 1-2 mg dozunda kolşisin alınarak sağlanan standart profilaksi ile FMF'in klinik belirtileri tamamen engellenebilir veya en azından vakaların %90'ında kontrol altına alınabilmektedir. Buna rağmen %10'a yakın hastada kolşisine yanıtızlık mevcuttur (99). Buna ek olarak kolşisin ile sadece inflamatuvar ataklar değil AA amiloidoz gelişimi de engellenmektedir (100). FMF hastalığında profilaktik kolşisin tedavisinin yaygınlaşmasıyla beraber amiloidoz prevalansı günümüzde özellikle çocuklarda olmak üzere anlamlı derecede azalmıştır (101). Kolşisin dozunun yetişkinler için 1-1,5 mg/gün; maksimum 3 mg/gün olması önerilmektedir. EULAR önerilerine göre kolşisin direnci ayda birden fazla atak görülmesi olarak tanımlanmıştır (102). Fakat bir grup uzmanın görüşüne göre ise maksimum tolere edilebilir profilaktik doz kolşisin alan bir hastada; kolşisin direnci yılda 6'dan fazla atak veya 46 ay içerisinde 3'ten fazla

FMF atağı görülmesi olarak tanımlanmıştır (103). Amiloidoz gelişiminden sonra önerilen etkin kolşisin dozu kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL altında 1.5-2 mg/gündür (104). Ancak nefrotik düzey proteinürisi olan ve bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda beklenen etki kısıtlıdır (105). Kolşisin postransplantasyon süreçte amiloidozun rekürensini önlemektedir (106). Bu nedenle kolşisin kullanımı renal transplantasyon sonrası da önerilmektedir (107).

2.3.2.2. TNF İnhibitörleri

FMF amiloidozunda kullanılan ilk biyolojik ajanlar TNF inhibitörleri (etanercept, infliximab) olmuştur (108). TNF inhibitörleri kullanımının yaygınlaşması ve daha agresif tedavilerin uygulanmasıyla beraber, TNF inhibitörleri sadece FMF'de değil kronik artritlerde de AA amiloidoz gelişim insidansında belirgin azalma sağlanmıştır (109-111). Fakat TNF inhibitörlerinin infeksiyon yan etkisi nedeniyle kullanımı konusunda şüpheler mevcuttur; 37 AA amiloidozlu (9'u FMF'e sekonder) hastada yapılan bir çalışmada; hastalar TNF inhibitörleri ile tedavi edilmiş ve TNF inhibitörleriyle kısmi fayda görülse de infeksiyon nedeniyle 4 hastada exitus gözlenmiştir (112).

2.3.2.3. Anti Sitokin Ajanlar

2.3.2.3.1. IL-6 Reseptör Blokörleri

Tocilizumab, IL-6 reseptör antagonisti olarak görev yapan insan monoklonal antikorudur (113). AA amiloidozlu RA hastalarında; tocilizumab(TCZ) kullanımının AA amiloidoz insidansında azalma sağladığı gösterilmiştir (80, 114).

2.3.2.3.2. IL-1 Reseptör Blokörleri

Canakinumab, anakinra ve riloncept olmak üzere 3 adet IL-1 inhibitörü mevcuttur; hepsi böbrek yoluyla atılmakta ve böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmaları önerilmektedir (115).

2.3.2.3.2.1. Anakinra

Anakinra; insan IL-1 reseptörünün rekombinant homologu olup; IL-1 alfa ve IL-1 beta'nın reseptörlerine bağlanmalarını kompetitif inhibe eden IL-1 reseptör antagonistidir (IL-1Ra). Sınıfının ilk üyesi olan anakinra; yarı ömrünün kısa olması (4-6 saat) sebebiyle günlük subkutan uygulanmaktadır (115).

2.3.2.3.2.2. Canakinumab

Canakinumab insan monoklonal anti IL-1 β antikorudur. Yarım ömrü 21-28 gün arasında değişip 4-8 haftada bir 150-300 mg subkutan yolla uygulanmaktadır (115). Otoinflamatuvar ateş sendromlarında hastalarda canakinumab kullanımı ateşli atak sıklığında hastaların üçte ikisinde azalmaya sebep olmuştur (116). Anti IL-1 tedavilerle ilgili 27 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde kolşisin dirençli FMF hastalarında; anakinra ile %76,5 tam yanıt gözlenirken, yanıt gözlenmeyip canakinumaba geçilen hastalarda da tam yanıt sağlanmıştır (117).

2.3.2.3.2.3. Riloncept

IL-1 sinyal yolağını bloke eden insan IL-1 β reseptör füzyon proteini. Yarı ömrü 6.3-8.6 gün arasında değişmekte ve haftalık uygulanmaktadır (118). Yarı ömrü uzun olan IL-1 Beta inhibitörlerinden; her 4-6 haftada bir subkutanöz uygulanan canakinumab ve riloncept'in ise tolerabitesi daha iyi bulunmuştur

(116, 119). Buna rağmen çalışmalarda böbrek yetmezliği olan hastalardaki güvenlik profilleri ile ilgili veriler eksik olup; SDBY gelişmiş hastalarda IL-1 reseptör antagonistleri kullanımına ilişkin veriler anakinra kullanan birkaç vaka olmak üzere kısıtlıdır (120-122).

2.3.3. Renal Replasman Tedavisi Gerektiren Renal AA Amiloidoz

AA amiloidozlu hastaların tanı anında %53'ünde SDBH mevcuttur (53).

2.3.3.1. Renal AA Amiloidoz ve Kronik Hemodiyaliz

AA amiloidozlu hastalarda HD ve RT uygulamalarının sağ kalıma etkisinin araştırılmasında HD grubunda %50 hastada ortalama 9 ay içinde exitus görülürken, RT grubunda %16 hasta ortalama 12 ayda exitus görülmüş ve AA amiloidozlu hastalarda HD uygulanmasının birinci seçenek olmaması önerilmiştir (123). Moroni ve arkadaşlarının (124) yaptığı sistemik amiloidozlu hastalarda yaptıkları çalışmada HD ve PD tedavisi uygulanan hastalarda eşit sağ kalıma sahip oldukları görülse de Fassbinder ve arkadaşları seçilecek diyaliz modaliteleri arasında HD tedavisini öncelikli olarak önermektedirler (125).

2.3.3.2. Periton Diyalizi ve Renal AA Amiloidoz

Diğer nedenlerle PD yapılan hasta grubuna göre daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gösterilmesi ve peritoneal diyalizata amino asitlerin geçişi nedeniyle hipoalbuminemiye PD daha kötüleştirebileceği nedeniyle AA amiloidozlu hastalarda PD ilk seçenek olarak önerilmemektedir (124). Hasta sağ kalımını etkileyen faktörler; PD uygulamasında yardımcıının bulunması, serum albümin düzeyi ve kateter/tünel infeksiyonu olarak tanımlanmıştır (126).

2.3.3.3. Renal AA Amiloidoz ve Renal Transplantasyon

AA amiloidozlu hastalarda diğer diyaliz yöntemlerine alternatif RT uygulanabilir. Fakat FMF'e sekonder amiloidozlu hastalarda vasküler tutulum nedeniyle perioperatif komplikasyonların, posttransplant takip sürecinde amiloid rekürensini, infeksiyöz komplikasyonların gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle AA amiloidozlu hastalara RT uygulanması konusunda ilgili şüpheler mevcuttur (127). Transplantasyon sonrası AA amiloidoz rekürens oranının %4-14 arasında olduğu tahmin edilmektedir (128). AA amiloidoz grubunda RT uygulanabileceğini fakat kardiyovasküler ve infeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle artmış mortaliteyi azaltmak amacıyla yakın takip altında RT'ü öneren çalışmalar (128) olduğu gibi AA amiloidozlu hastalarda kronik HD tedavisi yerine, RT uygulanmasının daha iyi sağ kalım sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(123). FMF'e sekonder AA amiloidozu olan RT uygulanan hastaların uzun dönem sonuçları, genel transplant populasyon sonuçlarıyla benzer bulunmuştur (106). Öte yandan ABD'de ulusal organ nakli veri tabanındaki 310629 hastanın 1987-2015 yılları arasında incelenmesi sonucunda RT uygulanan 576 amiloidoz etyolojili hasta saptanarak diğer nedenlerle RT uygulanan hastalara göre daha yüksek mortalite ve greft kaybı riski taşıdıkları gösterilmiştir (129).

1. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada kronik hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanan ve renal transplantasyon (RT) yapılan hastalar olmak üzere iki grup oluşturulmuş ve her bir grup hasta ve kontrol grupları olmak üzere alt gruplandırılmıştır. Kontrol grubu olarak HD ve RT olarak gruplandırılan hastalarla eş zamanlı HD başlanan veya RT hastalarında ise renal transplantasyonun yapıldığı günden itibaren takip edilen süre benzer olan, aynı yaş aralığındaki hastalar alınmıştır.

Kronik HD tedavisi uygulanan hasta ve kontrol grupları; 2018 Ekim- 2019 Ekim tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Hemodiyaliz Ünitesi'nde ve Dmed diyaliz merkezlerinde HD tedavisi uygulanan hastalarda oluşturulmuştur. Çalışmaya Dmed diyaliz merkezlerinin farklı şehirlerde bulunan 15 diyaliz merkezi katılmış olup bu merkezlerin; 3'ü İstanbul'da, 3'ü İzmir'de, 2'si Kayseri'de, 2'si Antalya'da bulunurken bu merkezlere ek olarak Ankara, Kırşehir, Kayseri, Bursa, Merzifon ve Samsun'da da birer merkez bulunmaktadır. Güncel olarak, Dmed diyaliz merkezlerinde HD tedavisi uygulanan toplam 2006 hasta bulunmaktadır. Bu hastalardan AA amiloidoz şüphesi olan fakat tanısı biyopsi ile doğrulanmayan 13 hasta dışlanırken, 6 hasta da 1 yıldan az HD süresi olması sebebiyle çalışmaya alınmamıştır. Sonuç olarak 2006 hastası olan Dmed diyaliz merkezlerinden; son 1 yıllık klinik ve poliklinik izlemleri yapılan biyopsi ile tanısı doğrulanmış AA amiloidozlu 29 hasta tespit edilmiştir. Bu hastalar için AA amiloidoz dışında bir etiyolojiye sekonder SDBH olan 29 hasta da dahil edilmek üzere toplam 58 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Aynı şekilde güncel olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde 94 hasta HD tedavisi almakta ve bu hastalardan AA amiloidoz şüphesi olan fakat tanısı biyopsi ile doğrulanmayan 2 hasta dışlanmış ve 1 hasta da 1 yıldan az H/D süresi olması sebebiyle çalışmaya alınmamıştır. Sonuç olarak 94 hastası olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde 3 AA Amiloidozlu hasta tespit edilmiş ve bu hastalar için 3 AA amiloidoz dışında bir etiyolojiye sekonder SDBH olan hasta kontrol grubu olarak alınmış ve hastaların verileri retrospektif

olarak incelenmiştir. Hem Dmed diyaliz merkezleri hem de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesinden toplamda çalışmaya 32'si hasta, 32'si kontrol olmak üzere 64 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen HD tedavisi alan 32 AA amiloidozlu hastanın; cinsiyet, yaş, diyaliz süresi, damar erişim yolu, amiloidoz nedeni (FMF, AS, RA, sjögren, CVID, osteomyelit, bronşektazi, HS, İBH ve bilinmeyen neden), kolşisin alıp/almamaları ve alıyorsa aldıkları kolşisin dozu, FMF mevcut ise son 1 yıldaki FMF atak sayısı ve anti IL-1 tedavi kullanıp kullanmaması, kullanıyorsa anakinra/canakinumab dozu, son 1 yıldaki ortalama CRP, albümin, hemoglobin, fosfor, kalsiyum, PTH, ferritin, transferin saturasyonu, total kolesterol gibi biyokimyasal testler ve son 1 yılda alınan EPO tedavisi ve dozu, interdiyalitik sıvı alımı, vücut kitle indeksleri, sistolik ve diastolik kan basınçları, heparinizasyon dozları, yapılan seans başına UF miktarı, eritropoetin rezistans indeksi (ERİ) ve kt/v verileri toplanmıştır.

Transplantasyon yapılan hastalar ise; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1992 Ocak- 2017 Aralık tarihleri arasında renal transplantasyon yapılan ve Nefroloji Bilim Dalı tarafından klinik ve poliklinik izlemleri yapılan 28'i AA amiloidozlu 28'i AA amiloidoz dışında etiyolojiye sekonder SDBH gelişmiş toplam 56 hastanın dosyası 2018 Ekim- 2019 Ekim tarihlerini kapsayacak şekilde retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 28 AA amiloidozlu hastanın nakil tarihi, alıcı cinsiyeti, canlı/kadavra donör, AA amiloidoz nedeni, FMF ise kolşisin kullanıp/kullanmaması, kullanıyorsa dozu, anti IL-1 tedavisi alıp/almaması, alıyorsa anakinra/canakinumab dozu, FMF ise son 1 yılda geçirdiği FMF atak sayısı, son 1 yıl içerisinde ortalama CRP, hemoglobin, kreatinin, GFH, albümin, spot idrar protein/kreatinin oranı gibi biyokimyasal değerleri ve aldıkları immunsupresifler olmak üzere veriler toplanmıştır.

3.1. HASTALAR İLE İLGİLİ TANIMLAR

Kt/v: Diyaliz dozunu değerlendirmek için kullanılan parametre olup total temizlenen plazma hacminin (Kt); K= diyalizerin kan üre klirensi (Litre/saat), t= diyaliz seans süresi (saat) dağılım hacmine (V) (Litre) bölünmesi ile hesaplanır.

Proteinüri: spot idrarda protein/kreatinin oranının 0,3'ün üzerinde olması durumu olarak kabul edilmiştir.

Sistolik ve diastolik kan basıncı: HD seans öncesi ortasında ve sonrasında ölçülerek ortalaması olarak kabul edilmiştir.

ERİ:

- **Epoetin için**
$$\frac{\text{EPO dozu (IU/hafta)}}{\text{Hb(g/dl) X ağırlık (kg)}}$$
- **Darbepoetin için**
$$\frac{\text{darbepoetin dozu (mcg/hafta)}}{\text{Hb(g/dl) X ağırlık (kg)}}$$

Toplam ERİ hesaplaması için darbepoetin 1:200 oranı kullanılarak EPO eşdeğer dozuna çevrilmiştir (1 mcg darbepoetin=200 IU epoetin alfa veya beta) (130, 131).

VKİ: Ağırlık (kg) / boy (m²) yöntemi ile hesaplanmıştır.

GFH: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ile hesaplanmıştır.

3.2. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirildi. Gruplar arası ortalama karşılaştırılırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve

Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Parametrik koşullar sağlanmıyorsa iki bağımsız grubun ortanca değerinin karşılaştırılmasında Mann Withney U testi; sağlanıyorsa gruplar arası T testi kullanıldı. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskall Wallis testleri kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arası yüzde dağılımları Ki Kare ve Fisher Exact testleri ile değerlendirildi. İki sũrekli verinin korelasyonu Spearsman Rho katsayısı ile değerlendirildi. Verilerin analizinde “SPSS (Statistical Package for Social Science) v18 programı (SPSS Inc, Chicago, IL)” kullanılmış olup, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. KRONİK HEMODİYALİZ TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Araştırma kapsamında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde ve Dmed diyaliz merkezlerinde kronik hemodiyaliz tedavisi alan 2006'sı Dmed diyaliz merkezlerinden, 94'ü AÜTF HD ünitesinden olmak üzere 2100 hasta tarandı. 39 AA amiloidozlu HD tedavisi alan hasta saptandı. Bu AA amiloidozlu hastalardan 32'si çalışmaya alındı. Toplamda 32'si AA amiloidozlu 32'si kontrol grubunda bulunmak üzere 64 hasta incelendi. AA amiloidozlu hastalarda ortalama diyaliz süresi 104 ± 95 ay olarak saptanırken, kontrol grubundaki hastalarda ortalama diyaliz süresi 108 ± 95 ay olarak saptandı (**tablo 7**).

İncelenen H/D tedavisi alan AA amiloidozlu hastaların yaş ortalaması $54,16\pm11,87$ yıl olup %56,3 erkekti. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması ise $53,47\pm11,56$ yıl olup %53,1'i erkekti (**tablo 7**).

AA amiloidozlu hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) değeri $23,10\pm3,99$ kg/m² iken kontrol grubundaki hastaların VKİ $24,6\pm3,8$ kg/m² ydi. Her iki grup arasında VKİ açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,118$) (**tablo 7**).

AA amiloidozlu hastaların %96,9 damar erişim yolu olarak fistül kullanırken; %3,1'i kateter kullandığı gözlenirken; kontrol grubundaki hastaların %87,5'i damar erişim yolu olarak fistül kullanırken; %12,5'i kateter kullanıyordu (**tablo 7**).

AA amiloidozlu hastaların %62,5 kolşisin kullanırken; FMF'i mevcut AA amiloidozlu hastaların hepsi kolşisin kullanıyordu. Kolşisin kullananların ortalama kolşisin dozu $0,70\pm0,30$ mg/gün olarak gözlendi. Kolşisin kullananların %65'i 0,5 mg/gün, %30'u 1 mg/gün ve %5'i de 1,5 mg/gün dozunda kolşisin kullanıyordu (**tablo 6**).

AA amiloidozlu hastalardan; kolşisin kullananlarda CRP değeri $18,38 \pm 18,32$ mg/L iken, kolşisin kullanmayanlarda CRP $19,44 \pm 20,23$ mg/L olarak bulundu. Kolşisin kullananlar ve kullanmayanlar arasında CRP düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p = 0,669$).

Anti IL-1 tedavi kullanan AA amiloidozlu hastalar tüm hastaların ise %18,8'ini oluştururken, tocilizumab alan AA amiloidozlu hastalar tüm hastaların %3,1 ve secukinumab alan AA amiloidozlu hastalar tüm hastaların %3,1 oluşturuyordu (**tablo 6**).

Anti IL-1 tedavisi alan hastalar sadece FMF'i mevcut hastalarda görülürken, FMF'i olan hastaların %31,57'si anti IL-1 tedavi almaktaydı. Hastalar anti IL-1 tedavi olarak anakinra veya canakinumab almaktaydılar. Anti IL-1 tedavisi olarak anakinra alan FMF'li hastaların %15,78'ini oluştururken, canakinumab alan hastalar %15,78'ini oluşturuyordu. Anakinra alan hastaların haftalık dozu $366,66 \pm 57,73$ olarak bulunurken, canakinumab alan hastaların aylık dozu $333,33 \pm 57,73$ olarak bulundu (**tablo 6**).

Subgrup analizinde AA amiloidozlu FMF'li hastalarda anti IL-1 tedavi kullananlarda CRP $15,09 \pm 13,84$ mg/L iken, anti IL-1 kullanmayanlarda CRP $20,19 \pm 20,45$ mg/L olarak bulundu. Anti IL-1 kullananlar ve kullanmayanlar arasında CRP düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p = 0,926$) (**tablo 10**).

Sadece kolşisin alan FMF hastalarının son 1 yıldaki FMF atak sayısı $0,86 \pm 1,83$ olarak bulunurken, kolşisinle beraber anti IL-1 alan FMF hastalarında ise son 1 yıldaki FMF atak sayısı $3,20 \pm 2,59$ olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p = 0,032$) (**tablo 10**).

Hastaların AA amiloidoz nedenlerine bakılacak olursa; %59,5 FMF, %6,3'ü AS, %3,1'i Sjögren, %3,1'i CVID, %3,1'i Osteomyelit, %3,1'i Bronşektazi, %3,1'i HS, %3,1'i İBH olarak bulunurken %15,6'sinin AA amiloidoz nedeni bilinmiyordu, kontrol grubundaki hastaların SDBH tanılarının; %31,3'ünü DM, %21,8'ini HT, % 15,6'sını glomerulonefrit, %9,4'ünü pyelonefrit, %6,3'ünü

polikistik böbrek hastalığı, %6,3'ünü Ig A nefropatisi, %3,1'ini Wegener, %3,1'ini SLE ve %3,1'ini urat nefropatisi oluşturuyordu (**tablo 5**).

AA amiloidozu olan hastaların %84,4'ünde eritropoez uyaran ajan (epo alfa/zeta veya darbepoetin) kullanımı görülürken %15,6'sında herhangi bir ajan kullanımı görülmemiştir. Eritropoez uyaran ajan kullanan hastaların %40,7'si epo alfa/zeta kullanırken; %59,3'ü ise darbepoetin kullanıyordu. Epo alfa/Zeta kullanan hastalarda epo dozu $80,98 \pm 31,93$ IU/kg/hafta olarak bulunurken, darbepoetin kullananlarda doz $0,42 \pm 0,21$ mcg/kg/hafta olarak bulundu. Kontrol grubundaki hastaların ise %90,6'sında eritropoez uyaran ajan (epo alfa/zeta veya darbepoetin) kullanımı görülürken %9,4'ünde herhangi bir ajan kullanımı görülmemiştir. Eritropoez uyaran ajan kullanan hastaların %28,6'sı epo alfa/zeta kullanırken, %71,4'ü darbepoetin kullanıyor olarak bulundu. Epo alfa/Zeta kullanan hastalarda epo dozu $62,01 \pm 29,34$ IU/kg/hafta olarak bulunurken, darbepoetin kullananlarda epo dozu $0,29 \pm 0,16$ mcg/kg/hafta olarak bulundu. AA amiloidozlu hastalar ve kontrol grubunda Epo alfa/Zeta haftalık dozunda anlamlı istatistiksel fark bulunmazken ($p=0,204$), darbepoetin haftalık dozu AA amiloidozlu hastalarda daha yüksek bulunmuştur ($p=0,032$) (**tablo 8**).

AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre eritropoetin rezistans indeksi (ERİ) hesaplanarak epo alfa/Zeta alanlarda ERİ $8,07 \pm 3,30$ IU/kg/hafta/g/dl olarak bulunurken kontrol grubunda $5,44 \pm 2,76$ IU/kg/hafta/g/dl olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,063$). AA amiloidozlu hastalarda darbepoetin alanlarda ERİ $0,39 \pm 0,02$ mcg/kg/hafta/g/dl olarak bulunurken kontrol grubunda $0,27 \pm 0,16$ mcg/kg/hafta/g/dl olarak bulundu. Darbepoetin alan AA amiloidozlu hastalarda ERİ kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,049$) (**tablo 9**).

ERİ total hesaplandığında ise AA amiloidozlu hastalarda $7,88 \pm 3,78$ IU/kg/hafta/g/dl olarak bulunurken kontrol grubunda $5,41 \pm 3,06$ IU/kg/hafta/g/dl olarak bulundu. ERİ total AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,008$) (**tablo 9**).

AA amiloidozlu hastalarda interdiyalitik sıvı alımı $2,42\pm 3,12$ kg iken kontrol grubunda $2,21\pm 0,87$ kg olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,711$) **(tablo 8)**.

AA amiloidozlu hastaların seans başına UF miktarı $2228,13\pm 864,49$ mL iken kontrol grubundaki hastaların UF miktarı $2621,38\pm 824,33$ mL olarak gözlemlendi. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,067$) **(tablo 8)**.

AA amiloidozlu hastalarda sistolik kan basıncı $117,40\pm 22,30$ mm Hg, diastolik kan basıncı $70,91\pm 10,51$ mm Hg olarak bulunurken kontrol grubunda sistolik kan basıncı $121,06\pm 21,26$ mm Hg, diastolik kan basıncı $72,85\pm 11,37$ mm Hg olarak bulundu. Her iki grup arasında hem sistolik hem diastolik kan basıncı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,504$ ve $0,483$) **(tablo 8)**.

AA amiloidozlu hastaların %96,9'u antikoagüle edici ajan kullanırken; bu hastaların hepsi heparin kullanıyordu. Kontrol grubundaki hastaların ise hastaların %96,9'ü antikoagüle edici ajan kullanırken bu hastaların ise; %87,1'i heparin kullanırken, %9,7'si enoksaparin %3,2'si warfarin kullanıyordu. AA amiloidozlu hastalarda heparin kullananların ortalama dozu $2709,26\pm 866,66$ IU iken kontrol grubunda heparin kullananların ortalama dozu $3257,45\pm 1212,27$ IU olarak bulundu. AA amiloidozlu hastalarda heparin dozu kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı ($p=0,05$) **(tablo 8)**.

AA amiloidozlu hastaların kt/v değeri $1,94\pm 1,28$ bulunurken kontrol grubundaki hastaların kt/v değeri $1,64\pm 0,28$ olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,208$) **(tablo 8)**.

AA amiloidozlu hastaların son 1 yıl içerisindeki biyokimyasal verilerine bakılacak olursa; ortalama CRP değeri $18,78\pm 18,74$ mg/L iken kontrol grubunda CRP $10,61\pm 10,47$ mg/L olarak bulundu, AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek CRP değeri izlendi ($p=0,037$) **(tablo 7)**.

AA amiloidozlu hastaların albumin değeri $3,67\pm 0,49$ mg/dL iken kontrol grubunda $4,03\pm 0,22$ mg/dL olarak bulundu. AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük albümin değeri gözlemlendi ($p<0,01$) **(tablo 7)**.

AA amiloidozlu hastaların hemoglobin değeri $10,94 \pm 1,24$ g/dL iken kontrol grubunda bu değer $11,41 \pm 0,80$ g/dL olarak bulundu. Her iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,078$) (**tablo 7**).

AA amiloidozlu hastaların fosfor değeri $4,68 \pm 0,73$ mg/dL iken kontrol grubunda fosfor $5,25 \pm 1,04$ mg/dL olarak bulundu. AA amiloidozlu hastalarda daha düşük fosfor düzeyi saptandı ($p=0,014$) (**tablo 7**).

AA amiloidozlu hastalarda kalsiyum değeri $8,81 \pm 0,57$ mg/dL iken kontrol grubunda kalsiyum değeri $8,90 \pm 0,60$ mg/dL idi ve her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,535$) (**tablo 7**).

Tablo 5. Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların etiyolojilere göre dağılımı

SDBH Tanısı, n (%)	AA Amiloidozlu Hastalar
FMF	19 (59,5)
Ankilozan spondilit	2 (6,3)
Bronşektazi	1 (3,1)
Sjögren sendromu	1 (3,1)
CVID	1 (3,1)
Osteomyelit	1 (3,1)
Hidradenitis süpürativa	1 (3,1)
İnflamatuvar barsak hastalıkları	1 (3,1)
Bilinmeyen neden	5 (15,6)
SDBH Tanısı, n (%)	Kontrol Grubundaki Hastalar (n=32)
DM	10 (31,3)
HT	7 (21,8)
Glomerulonefrit	5 (15,6)
Pyelonefrit	3 (9,4)
Polikistik böbrek hastalığı	2 (6,3)
Ig A Nefropatisi	2 (6,3)
Wegener	1 (3,1)
SLE	1 (3,1)
Ürat Nefropatisi	1 (3,1)

n: Hasta sayısı; %:Yüzde

AA amiloidozlu hastalarda PTH değeri 364,22±330,15 pg/mL iken kontrol grubunda 418,22±279,60 pg/mL olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,483) (**tablo 7**).

AA amiloidozlu hastalarda ferritin değeri 513,74±262,21 mL/ng olarak bulunurken kontrol grubunda 595,90±432,10 mL/ng idi. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,361) (**tablo 7**).

AA amiloidozlu hastalarda transferrin saturasyon değeri 28,28±6,89 mg/L iken kontrol grubunda bu değer 29,53±7,03 mg/L olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,473) (**tablo 7**).

Tablo 6. Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan AA amiloidoz gelişen hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri

Kolşisin Kullanımı, n (%)	AA amiloidoz (n=32)
Var	20 (12,5)
Yok	12 (37,5)
Kolşisin doz dağılımı, n (%)	
0,5 mg/gün	13 (65)
1 mg/gün	6 (30)
1,5 mg/gün	1 (5)
Kolşisin dozu, (mg/gün)	
ort±SD	0,70 ±0,30
Anti IL-1 Kullanımı, n (%)	
Anakinra	3 (50)
Canakinumab	3 (50)
Anakinra dozu, (mg/hafta)	
ort±SD	366.66±57,73
Canakinumab dozu, (mg/ay)	
ort±SD	333,33±57,73

n: Hasta sayısı; %:Yüzde

AA amiloidozlu hastalarda total kolesterol değeri $135,66 \pm 42,14$ mg/dL iken kontrol grubunda $174,11 \pm 39,64$ mg/dL olarak bulundu. AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük düzey izlendi ($p < 0.01$) (**tablo 7**).

4.2. RENAL TRANSPLANTASYON TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Araştırma kapsamında AÜTF Nefroloji Bilim Dalı tarafından SDBH sonrası renal transplantasyon nedeni ile takip edilmiş 28'i AA amiloidoza sekonder etiyojili toplam 56 hasta incelendi.

İncelenen AA amiloidozlu hastaların yaş ortalaması $43,71 \pm 12,94$ yıl olup %57,1'i erkekti. Hastaların transplantasyon yaşları; $95,07 \pm 64,06$ ay olarak bulundu. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması ise $43,89 \pm 12,42$ yıl iken %53,6'sı erkekti (**tablo 13**).

AA amiloidozlu hastaların %67,9 (n=19) canlıdan, geriye kalan %32,1 (n=9) ise kadavradan nakil olmuştu. Kontrol grubundaki hastaların ise %71,4 (n=20) canlıdan, geriye kalan %28,6 (n=8) ise kadavradan nakil olmuştu (**tablo 13**).

Hastaların AA amiloidoz nedenlerine bakılacak olursa; %85,7'si FMF, %3,6 Behçet, %3,6'sında AS bulunurken, %7,1'inin AA amiloidoz nedeni bilinmiyordu, kontrol grubundaki hastaların SDBH tanılarının nedenleri ise; %7,1'ini HT, %7,1'ini SLE, %35,7'sini glomerulonefrit, %7,1'ini pyelonefrit, %3,6'ini Fabry hastalığı, %3,6'sını sistinozis, %14,3'ünün diğer nedenler oluştururken %21,5'inin nedeni bilinmiyordu (**tablo 11**).

AA amiloidozlu RT yapılan hastaların %92,8'i kolşisin kullanırken; kolşisin kullananların ortalama kolşisin dozu $0,92 \pm 0,34$ mg/gün olarak gözlendi. AA amiloidozlu RT yapılan hastalarda kolşisin kullananlarda CRP değeri $15,82 \pm 15,45$ mg/L olarak bulunurken kolşisin kullanmayanlarda CRP değeri $6,10 \pm 8,20$ mg/L olarak bulundu. İki arasında CRP açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p=0,808$).

Tablo 7. Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	AA amiloidozlu hastalar (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	P
Diyaliz Süresi, (ay)			
ort±SD	104,47±94,68	107,91±95,22	0,885
Yaş, (yıl)			
ort±SD	54,16±11,87	53,47±11,56	0,815
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	18 (56,3)	17 (53,1)	
Kadın	14 (43,8)	15 (46,9)	0,801
Damar erişim yolu, n(%)			
Fistül	31 (96,9)	25 (78,1)	
Kateter	1 (3,1)	7 (21,9)	0,053
VKİ (kg/m²),			
ort±SD	23,10±3,99	24,65±3,81	0,118
Hemoglobin (g/dL),			
ort±SD	10,94±1,24	11,41±0,80	0,078
CRP (mg/L),			
ort±SD	18,78±18,74	10,61±10,47	0,037
Albumin (mg/dL),			
ort±SD	3,67±0,49	4,03±0,22	<0.01
Kalsiyum (mg/dL),			
ort±SD	8,81±0,57	8,90±0,60	0,535
Fosfor (mg/dL),			
ort±SD	4,68±0,73	5,25±1,04	0,014
PTH (pg/mL),			
ort±SD	364,22±330,15	418,22±279,60	0,483
Ferritin (mL/ng),			
ort±SD	513,74±262,21	595,90±432,10	0,361
Transferin Saturasyonu (mg/L),			
ort±SD	28,28±6,89	29,53±7,03	0,473
Total Kolesterol(mg/dL),			
ort±SD	135,66±42,14	174,11±39,64	<0.01

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; Ort: Ortalama; SD: Standart Sapma; VKİ: vücut kütle indeksi

Tablo 8. Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	AA amiloidozlu hastalar (n=32)	Kontrol Grubu (n=32)	p
EPO kullanımı, n (%)			
Epo alfa/zeta	11 (40,7)	8 (28,6)	0,343
Darbepoetin	16 (59,3)	20 (71,4)	0,343
EPO alfa/zeta Dozu, (IU)			
ort±SD	80,98±31,93	62,01±29,34	0,204
Darbepoetin Dozu, (IU)			
ort±SD	0,42±0,21	0,29±0,16	0,032
İnterdialitik Sıvı Alımı, (kg)			
ort±SD	2,42±3,12	2,21±0,87	0,711
kt/v, ort±SD			
ort±SD	1,94±1,28	1,64±0,28	0,208
Sistolik kan basıncı, (mm Hg)			
ort±SD	117,40±22,30	121,06±21,26	0,504
Diastolik kan basıncı, (mm Hg)			
ort±SD	70,91±10,51	72,85±11,37	0,483
UF miktarı (mL),			
ort±SD	2228,13±864,49	2621,38±824,33	0,067
Antikoagülan kullanımı, n (%)			
Heparin	31 (96,9)	31 (96,9)	
Enoksaparin	0	3 (9,7)	0,112
Warfarin	0	1 (3,2)	0,237
			1,00
Heparin dozu (IU/seans),			
ort±SD	2709,26±866,66	3257,45±1212,27	0,05

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; Ort: Ortalama; SD: Standart Sapma

Tablo 9. Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	AA amiloidozlu hastalar (n=27)	Kontrol Grubu (n=28)	p
ERİ, ort±SD			
Epo alfa/zeta, (IU/kg/hafta/g/dl)	8,07±3,30	5,44±2,76	0,063
Darbepoetin, (mcg/kg/hafta/g/dl)	0,39±0,02	0,27±0,16	0,049
Total ERİ, (IU/kg/hafta/g/dl)	7,88±3,78	5,41±3,06	0,008

n: Hasta sayısı, Ort: Ortalama; SD: Standart Sapma

Tablo 10. Kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan FMF'e sekonder AA amiloidoz gelişen hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	kolşisin	Kolşisin+anti IL-1 tedavi	p
FMF ilaç kullanımı, n (%)	14 (73,68)	5 (26,31)	0,035
FMF atak sayısı, (n/yıl)			
ort±SD	0,86±1,83	3,20±2,59	0,032
CRP, (g/dL)			
ort±SD	20,19±20,45	15,09±13,84	0,926

n: Hasta sayısı; %:Yüzde

AA amiloidozlu hastalarda FMFi mevcut hastalar dışında anti IL-1 tedavi kullanımı görülmezken, anti IL-1 tedavi olarak sadece canakinumab kullanıldığı görüldü. FMF'i mevcut hastaların %33,3'ünü oluştururken, canakinumab alan hastaların aylık ortalama dozu 140,62±26,51 olarak bulundu. FMF'i olan hastalar içinde canakinumab kullanan hastalarda CRP düzeyi 15,17±17,30 mg/L olarak bulunurken, canakinumab kullanmayan hastalardaki CRP düzeyi 11,21±10,26 mg/L olarak bulundu. Her iki grup arasında CRP açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (p=0,903) (**tablo 12**).

FMF'i bulunan hastaların son 1 yıl içerisinde geçirdikleri atak sayısı $1,75\pm 2,89$ olarak bulundu. Canakinumab kullanan FMF hastalarında son 1 yıldaki FMF atak sayısı $1,38\pm 2,26$ olarak bulunurken sadece kolşisin kullanan, canakinumab kullanmayan FMF hastalarında ise $1,94\pm 3,21$ olarak bulundu. İkisi arasında atak sayısı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p=0,944$) (**tablo 12**).

AA amiloidoz'lu hastaların kullandıkları immunsupresifler; azatiopürin, steroid, tacrolimus, MMF, everolimus ve siklosporinden oluşuyordu ve tedavi rejimleri azatiopürin+tacrolimus+steroid, MMF+tacrolimus+steroid, azatiopürin+steroid, tacrolimus+steroid ve diğerleri (everolimus veya siklosporinli tedavi rejimleri) olarak gruplandırıldı. Azatiopürin+tacrolimus+steroid kullanan hastalar %35,6, MMF+tacrolimus+steroid kullanan hastalar %53,6, azatiopürin+steroid kullanan hastalar %3,6, tacrolimus+steroid kullanan hastalar %3,6, diğerleri (everolimus veya siklosporinli tedavi rejimleri) kullanan hastalar %3,6'sını oluşturuyordu (**tablo 14**).

AA amiloidoz dışı nedenlerle SDBH gelişerek RT yapılmış olan hastalarda ise; Azatiopürin+tacrolimus+steroid kullanan hastalar %25, MMF+tacrolimus+steroid kullanan hastalar %57, azatiopürin+steroid kullanan hastalar %3,6, tacrolimus+steroid kullanan hastalar %3,6, diğerleri (everolimus veya siklosporinli tedavi rejimleri) kullanan hastalar %10,8 oluşturuyordu (**tablo 14**).

Hastaların son 1 yıl içerisindeki biyokimyasal verilerine bakılacak olursa; AA amiloidozlu hastaların CRP değeri $15,12\pm 15,16$ mg/L olarak bulunurken kontrol grubundaki hastaların CRP değeri $6,59\pm 8,20$ mg/L olarak bulundu. AA amiloidozlu RT uygulanan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek CRP değeri izlendi ($p=0,011$) (**tablo 13**).

AA amiloidozlu hastalarda albumin değeri $4,09\pm 0,44$ mg/dL olarak bulunurken kontrol grubunda albümin değeri $4,16\pm 0,29$ mg/dL olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,896$) (**tablo 13**).

Tablo 11. Renal transplantasyon tedavisi uygulanan hastaların etiyolojilere göre dağılımı

SDBH Tanısı, n (%)	AA Amiloidozlu Hastalar (n=28)
FMF	24 (85,7)
Ankilozan spondilit	1 (3,6)
Behçet	1 (3,6)
Bilinmeyen neden	2 (7,1)
SDBH Tanısı, n (%)	Kontrol Grubundaki Hastalar (n=28)
Glomerulonefrit	10 (35,7)
HT	2 (7,1)
Pyelonefrit	2 (7,1)
Fabry	1 (3,6)
Sistinozis	1 (3,6)
Bilinmeyen nedenler	6 (21,5)
Diğer nedenler	4 (14,3)

n: Hasta sayısı; %:Yüzde

Tablo 12. Renal replasman tedavisi uygulanan FMF'e sekonder AA amiloidoz gelişen hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	Kolşisin	Kolşisin+anti IL-1 tedavi	p
FMF ilaç kullanımı, n (%)	16 (66,7)	8 (33,3)	0,020
FMF atak sayısı, (n/yıl)			
ort±SD	1,94±3,21	1,38±2,26	0,944
CRP, (g/dL)			
ort±SD	11,21±10,26	15,17±17,30	0,903

n: Hasta sayısı; %:Yüzde

Tablo 13. Renal transplantasyon tedavisi uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	AA amiloidozlu hastalar (n=28)	Kontrol Grubu (n=28)	P
Transplantasyon süresi, (ay)			
ort±SD	95,07±64,06	92,82±12,42	0,781
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	16 (57,1)	15 (53,6)	
Kadın	12 (42,9)	13 (46,4)	0,788
Yaş, (yıl)			
ort±SD	43,71±12,94	43,89±12,42	0,876
Transplantasyon tipi, n (%)			
Kadavra	9 (32,1)	8 (28,6)	
Canlı	19 (67,9)	20 (71,4)	0,771
GFR, (ml/dk/1,73 m²)			
ort±SD	63,38±24,32	70,65±19,44	0,195
Proteinüri, n (%)			
Var	9 (32,1)	11 (39,3)	
Yok	19 (67,9)	17 (60,7)	0,577
SİPK,			
ort±SD	1,26±3,88	0,07-2,50	0,298
CRP, (mg/L)			
ort±SD	15,12±15,16	6,59±8,20	0,011
Albumin, (mg/dL)			
ort±SD	4,09±0,44	4,16±0,29	0,896
Kreatinin, (mg/dL)			
ort±SD	1,52±0,82	1,14±0,40	0,147
Hemoglobin, (g/dL)			
ort±SD	12,70±2,94	13,26±1,58	0,617

n: Hasta sayısı; %:Yüzde

Tablo 14. Renal replasman tedavisi uygulanan AA amiloidoz gelişen hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri

n (%)	AA amiloidozlu hastalar (n=28)	Kontrol grubu (n=28)
Steroid+MMF+tacrolimus,	15 (53,6)	16 (57,0)
Steroid+azatioprin+tacrolimus	10 (35,6)	7 (25,0)
Steroid+tacrolimus	1 (3,6)	1 (3,6)
Steroid+azatioprin	1 (3,6)	1 (3,6)
Diğerleri (siklosporin,everolimus)	1 (3,6)	3 (10,8)

n: Hasta sayısı; %:Yüzde MMF: mikofenolat mofetil

AA amiloidozlu hastalarda GFH değeri $63,38 \pm 24,32$ ml/dk/1.73 m² olarak bulunurken kontrol grubunda GFH değeri $70,65 \pm 19,44$ ml/dk/1.73 m² olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0,195) **(tablo 13)**.

AA amiloidozlu hastaların %32,1'inde proteinüri saptanmışken, kontrol grubundaki hastaların %39,3'ünde proteinüri saptandı. Proteinürisi olan hastalarda AA amiloidozlu RT yapılan hastaların ortalama spot idrar protein/kreatinin oranı $3,53 \pm 6,50$ olarak bulundu. Proteinürinin eşlik ettiği AA amiloidozlu hastalardaki CRP değeri 19,50-17,94 mg/L olarak bulunurken, proteinürinin eşlik etmediği AA amiloidozlu hastalardaki CRP değeri 13,05-13,70 mg/L olarak bulundu. AA amiloidozlu hastalarda CRP değeri ile proteinüri arasında bir korelasyon bulunamadı (p=0,476) **(tablo13)**.

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada kronik HD tedavisi uygulanan renal AA amiloidoz olgularını kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda renal amiloid olgularında daha yüksek CRP, daha yüksek eritropoetin rezistans indeksi, daha düşük kolesterol, daha düşük albumin, daha düşük heparin dozu saptadık. Ayrıca istatistiksel anlamlılığa ulaşılmasa da daha düşük BMI e sahip olduklarını gözledik ($p=0,118$). Renal transplantasyon yapılan renal AA amiloidoz olgularında ise daha yüksek CRP saptadık ($p=0,011$).

Literatürde kronik HD tedavisi uygulanan hastalarda mortalite oranının en yüksek görüldüğü hastalıklar diabetes mellitus (DM) ve aterosklerotik kalp hastalığı olarak belirtilmektedir (132, 133). Son yıllarda yapılan araştırmalarda renal AA amiloidoz olgularında da oldukça yüksek mortalite gözleendiği bildirilmektedir (12, 134). HD hastalarında kardiyovasküler hasarın patogenezi genel popülasyona göre daha karmaşık (135) olmakla beraber aterosklerotik kalp hastalığının nedenleri SDBH'nda multifaktöriyeldir (136). KBH'lı hastalarda HT, DM ve lipid bozuklukları gibi geleneksel risk faktörleri yüksek prevalansa sahiptir (137) fakat bu tek başına KBH'lı hastalardaki kardiyovasküler hasarı açıklayamamaktadır (138, 139). Bu nedenle malnütrisyon, oksidatif stres ve inflamasyon gibi geleneksel olmayan risk faktörleri önemli olabileceği düşünülmüştür (140, 141). HD hastalarında protein-enerji malnütrisyonu sık olmakla beraber multifaktöriyeldir ve genellikle HD başlamadan önce başlamaktadır. HD hastalarında protein enerji malnütrisyonunun prevalansının %18 ile %75 arasında olduğu bildirilmiştir (142-144). KBH artmış akut faz reaktanlarıyla beraber bir kronik inflamasyon durumudur ve bu ileri yaş, üremi, asit baz ve hormonal bozukluklar, uzun dönem HD ve diğer komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir (145-148). İnflamasyon ve malnütrisyonun HD hastalarında mortalite hızını arttırdığı gösterilmiştir (149, 150). Combe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HD tedavisi alan 1610 hasta 30 ay boyunca izlenmiş ve malnütrisyonlu HD hastalarındaki mortalite %30'a yakın bulunmuşken, malnütrisyonu olmayan hastalarda mortalite %10-

15 arası görülmüştür (151). HD tedavisi uygulanan hastalarda serum albumin düzeyinin beslenmenin (152) ve CRP düzeyinin de inflamasyonun (153) değerlendirilmesi için kullanılması önerilmektedir. Luwkovsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada beslenme ile mortalitenin ilişkisi bildirilmiş; serum albumini 3,5 g/dL altında olan hastalarda yüksek mortalite gözlenmiştir (154). Aynı şekilde düşük serum albumin düzeyinin HD hastalarında yüksek mortalite ile ilişkisini gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (136, 155). HEMO çalışmasında Cai ve arkadaşları HD hastalarında serum albumin düzeyi ve kardiyovasküler hastalığın yakın ilişkili olduğunu ve serum albumin düzeyinin serbest radikallerin uzaklaştırılmasında potansiyel rolü olduğunu hatta serum albumin düzeyinde azalmanın antioksidan kapasitede azalmaya öncülük edebileceğini ortaya koymuşlardır (156, 157). Kısacası hipoalbuminemi sadece malnütrisyonun değil alta yatan inflamasyonun da bulgusudur ve SDBH olan hastalarda mortalitenin güçlü göstergesidir (158). Bu malnütrisyon ve inflamasyon yakın ilişkisi malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz (MIA) sendromu (159, 160) olarak adlandırılmış ve yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (160). Cano ve arkadaşları da hemodiyaliz hastalarında malnütrisyon inflamasyon kompleksinin %20-60 oranın bulunduğunu bildirmişlerdir (161, 162). Çalışmamızda da HD tedavisi uygulanan AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük albümin düzeyi izlenmiştir ($p<0.01$). Ayrıca çalışmamızda hem HD tedavisi uygulanan AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek CRP değeri izlendi ($p=0,037$).

HD hastalarında fosfor düzeylerinde bozukluklara sık rastlanılmaktadır. Serum fosfor düzeyi bu hastalarda tüm nedenlerle ve kardiyovasküler ilişkili mortalite için önemli risk faktörü olduğu ve U şekilli korelasyon olarak bildirilmiştir (163-168). Fosfor alımının ve intestinal fosfor emiliminin azalması, gastrointestinal kayıpların artması, bazı ilaçlar (fosfat bağlayıcı ajanlar ve antiasitler), diyabetik ketoasidoz ve respiratuar alkaloz hipofosfatemi nedenleridir (169). Hipofosfateminin prognostik bir belirteç olarak kullanılması önerilmektedir (164, 167, 168, 170). Rosenberger ve arkadaşları serum albuminindeki düşüşü fosfor düzeyindeki düşüş ile ilişkilendirmiş ve bunun malnütrisyon inflamasyon

sendromu bulgusu olabileceğini önermişlerdir (171). Çalışmamızda da HD tedavisi uygulanan AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük fosfor düzeyi bulunmuştur ($p=0.014$). Kalsiyum, PTH değerlerinde ise AA amiloidozlu hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

SDBH olan hastaların önemli bir kısmında dirençli anemi gözlenmekte ESA'ya karşı suboptimal hematolojik yanıt veya önerilen hemoglobin dozunu yakalayabilmek için daha yüksek ESA tedavi dozu gereksinimi saptanabilmektedir (172). Yüksek ESA dozları ile hemoglobin düzeyine ulaşılamaması HD hastalarında artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (173, 174). KDOQI kılavuzlarına göre ESA tedavi yanıtı için eritropoetin için 300 IU/kg/hafta veya darbepoetin için ise 1,5 mcg/kg/hafta olarak tanımlanmıştır (175). HD hastalarında yüksek ESA tedavi dozu ve düşük hemoglobin düzeyleri ESA tedavisine yanıtı göstermekte ve ikisi de kötü prognoza sebep olmaktadır (174, 176). Son yıllarda eritropoetin rezistans indeksi (ERİ) de bu amaçla kullanılmaktadır (177, 178). HD hastalarındaki nütrisyonel durum ESA tedavisine yanıt için önemlidir ve düşük albumin düzeyi daha yüksek ERİ ile ilişkili bulunmuştur (179). Kalantar-Zadeh ve arkadaşları ERİ ve malnütrisyon skorları arasında pozitif korelasyon olduğunu ve López-Gómez ve arkadaşları da hem VKİ hem de serum albumin düzeylerinin ERİ ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (131, 180). Albumin akut faz reaktanıdır ve inflamasyon varlığında düzeyi düşmektedir bu nedenle düşük albumin düzeyi ile ESA tedavisine direncin nedeni nütrisyonun daha çok inflamasyon varlığıyla ilişkilendirilmiş ve inflamasyon malnütrisyon kompleksi olarak adlandırılmıştır (181). Eriguchi ve arkadaşları (182) ve Okazaki ve arkadaşları (183) yüksek ERİ'ye sahip HD hastalarında mortaliteyi artmış bildirmişlerdir. Çalışmamızda da AA amiloidozlu HD tedavisi alan hastalarda darbepoetin alanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek ERİ oranı bulunmuştur ($p=0,049$). Eritropoetin alfa/zeta alan AA amiloidozlu hastalarda ise bu anlamlılığın sınırda olduğu gözlenmiştir ($p=0,063$). Total ERİ hesaplandığında ise AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek ERİ gözlenmiştir ($p=0,008$).

Genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin konvensiyonel risk faktörleri olan VKİ, serum kolesterol ve kan basıncı diyaliz hastalarında mortalite ile ters yönde ilişkili bulunmuştur. Obezite, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon diyaliz hastalarında daha iyi sağ kalımla ilişkilendirilmiş ve bu reverse epidemiyoloji olarak adlandırılmıştır (184). Büyük randomize klinik çalışmalarla SDBH hastalarında kolesterol azaltıcı tedavilerin genel popülasyondaki statin tedavisinin başarısına rağmen faydası gösterilememiştir (185-187). Liu ve arkadaşları HD hastalarında inflamasyon, malnütrisyon ile kolesterol düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve malnütrisyonu albumin düzeyinin 3,6 mg/dL'nin altında, CRP'yi 10 mg/L üzerinde, IL-6'nın 3,09 pg/mL olarak tanımlanmış ve düşük kolesterol düzeyiyle yüksek mortalite ilişkili bulunmuş ve bunun sistemik inflamasyon, malnütrisyonun kolesterolü düşürücü etkisi nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (188-190). Çalışmamızda HD tedavisi alan AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük total kolesterol düzeyi izlenmiştir ($p<0,01$).

Heparin; unfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin antikoagülan etkileri dışında aynı zamanda sitokin salınımı gibi pleiotropik etkileri vardır (191-193). Evodial membran kullanılarak yapılan heparinsiz HD inflamasyonu önlediği için mortalite ile ilişki olabileceği önerilmiştir (194). Yüksek heparin dozları inflamatuvar mediatörleri; IL-6, TNF alfa salınımına neden olmakta ve süperoksit anyon üretimiyle beraber oksidatif stres öncüsü ajan olduğu gösterilmiştir (195, 196). Bizim çalışmamızda da HD tedavisi alan AA amiloidozlu hastaların kontrol grubuna göre daha düşük heparin dozu kullanıldığı bulunmuştur ($p=0,05$). Bu bilgiler ışığında kontrol grubunda daha yüksek heparin dozuyla beraber inflamatuvar parametrelerin daha yüksek bulunması beklenmektedir. Fakat kontrol grubunda yüksek heparin dozuna rağmen AA amiloidozlu hastalarda inflamatuvar parametreleri daha yüksek bulunmuştur. Heparin dozları her iki grupta benzer olsaydı, AA amiloidozlu hastalarla kontrol grubu arasında inflamatuvar parametreler açısından farkın daha belirgin bulunacağı hipotezi öne sürülebilir.

Kolşisin terapötik aralığı dar olan bir alkaloid olup öncelikli olarak CYP3A4 kullanılarak karaciğerden atılırken, %10-20 oranında üriner atılımı mevcuttur (197). Kolşisinin SDBH'larında kullanımı açısından Amanova ve arkadaşlarının yaptığı kolşisin kullanan FMF hastalarında yaptıkları çalışmada 6 normal GFH'na sahip hasta, 6 HD tedavisi uygulanan ve 6 adet RT tedavisi uygulanan hastada 1 mg kolşisin kullanımı sonrası 0, 1, 2, 4, 8, 24 saat sonra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) kullanılarak serum kolşisin düzeylerine bakılmış ve HD grubunda serum kolşisin düzeyinin bakılan tüm saatlerde kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu ve kontrol grubunda kolşisin düzeyi ilk 24 saat içinde elimine edildiği görülmüşken HD grubunda kolşisin düzeyinin 24 saat sonra düşmeye başladığı saptanmıştır. Aynı çalışmada ayrıca RT tedavisi uygulanan hastalarda da kontrol grubuna göre kolşisin düzeyleri yüksek bulunurken HD grubuna göre ise bu düzey daha düşük bulunmuştur (198). Çalışmamızda HD tedavisi uygulanan AA amiloidozlu hastalarda ortalama kolşisin dozu $0,70 \pm 0,30$ mg/gün olarak bulunurken RT tedavisi uygulanan AA amiloidozlu hastalarda ise bu doz $0,92 \pm 0,34$ mg/gün olarak bulunmuştur. HD tedavisi veya RT tedavisi uygulanan hastalarda kolşisin toksisitesinden (197, 199, 200) kaçınılmak amacıyla bu gruptaki hastalara genel FMF popülasyonu için önerilen kolşisin dozundan (201) daha düşük doz verildiği söylenebilir.

Literatürde IL-1 inhibitörlerinin FMF atak sıklığında azalma sağladığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (202, 203). Küçükşahin ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada 24 FMF'li hastaya 36 ay boyunca anakinra ve canakinumab verilmiş ve 36 ayın sonunda 16 hastada atak görülmezken, 4 hastada atak sıklığında ve süresinde azalma gözlenmiştir(204). Hashkes ve arkadaşları ise randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmada 3 aylık IL-1 kullanımı sonucu 8 hastada kısmi, 2 hastada tam remisyon gözlerken 4 hastada atak sıklığında azalma gözlenmemiştir (205). Çalışmamızda kolşisinle beraber anti IL-1 alan FMF hastalarında ise son 1 yıldaki FMF atak sayısı $3,20 \pm 2,59$ olarak bulundu ($p=0,032$). Hastaların IL-1 kullanım süreleri ile ilgili veri toplanmadığı ve bahsedilen çalışmalarda IL-1 inhibitörlerinin etkilerinin geç çıkması ve/veya

başlangıçtaki atak sayıları bilinemediğinden azalma sağlayıp sağlanmadığının gösterilemeyeceğinden dolayı olabilir.

Çalışmamızda HD tedavisi uygulanan AA amiloidozlu FMF hastaların %26,31'inde anti IL-1 kullanımı gözlenirken, RT tedavisi uygulanan AA amiloidozlu FMF hastalarında ise %33,3'ünde anti IL-1 kullanımı gözlenmiştir. Anti IL-1 kullanımının literatüre göre daha yüksek görülmesinin nedeni SDBH olan hastalarda kolşisin toksisitesinden (197, 199, 200) kaçınmak için bir üst basamağa daha düşük kolşisin dozunda geçilmesi veya AA amiloidozlu hastaların renal amiloidoza yol açan primer hastalıklarının amiloidoz oluşturmamış gruba göre daha kötü seyretmesi (134, 206) nedeniyle olduğu düşünülebilir. Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı vaka serisinde kolşisin direnci veya intoleransı olan FMF'i mevcut renal transplant alıcılarında canakinumab'ın, anakinraya göre daha iyi etkinliğe sahip olması ve daha iyi toleransı olması sebebiyle ilk tercih olması gerektiği önerilmiştir (207). Çalışmamızda da RT uygulanan FMFi mevcut hastalarda canakinumab dışında başka bir anti IL-1 tedavinin (anakinra) kullanılmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda AA amiloidozlu RT uygulanan hastalarda kolşisin kullananlar ile anti IL-1 kullananlar arasında CRP düzeyi açısından karşılaştırma yapılmış ve CRP düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,903$).

RT sonrası uzun dönem inflamasyon durumu devam etmektedir (208-210). RTT uygulanan hastalarda RT hastalarda CRP yüksekliği (211) ve yüksek inflamasyon durumunun artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (212). FMF sekonder AA amiloidozlu RT uygulanan hastalarda kontrol grubuna göre posttransplantasyon döneminde 1 yıldan sonra daha infeksiyon ve hastane yatış sıklığı daha yüksek bulunmuştur (213). Çalışmamızda RT uygulanan AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek CRP yüksekliği saptanmıştır ($p=0,011$). Bunun nedeni; AA amiloidozlu hastalardaki infeksiyona yatkınlık veya primer hastalıkları nedeniyle inflamasyon kaynaklı olabilir (214).

MMF kullanımının gastrointestinal (GİS) yan etkileri bilinmekte (215) ve kolşisin kullanımında da kusma, diyare ve emezis gibi GİS yan etkileri sıklıkla

doz bağımlı olarak görülmektedir (216). AA amiloidoz olgularında ayrıca kullanılan ilaçlardan bağımsız GİS tutulumu %10-70 arasında görülebilmekte ve semptomatik GİS tutulumu ise %10-70 arasında gözlenmektedir (217). Çalışmamızda da RT uygulanan AA amiloidozu olan hastaların %39,2'si azatioprin kullanırken, kontrol grubundaki hastaların 28,6'sının azatioprin kullandıkları gözlendi. MMF kullanımı ise AA amiloidozlu hastalarda %53,6 iken kontrol grubunda %57 olarak bulundu. Yukarıda bahsedilen ilaç ve amiloidoz ilişkili GİS intoleransı sebebiyle azatioprin kullanımının tercih edildiği düşünülmektedir.

RT yapılan AA amiloidozlu hastalarda proteinürisi olan hastalardaki ortalama spot idrar protein/kreatinin oranı $1,26 \pm 3,88$ olarak bulunmuşken kontrol grubunda 0,07-2,50 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak nefrotik düzeyde proteinüri renal AA amiloidoz olgularında dikkati çekerken kontrol grubunda gözlenmemiştir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda incelediğimiz hastaların demografik özellikleri ülkemizdeki renal replasman tedavisi gerektiren AA amiloidozlu son dönem böbrek hastalığı olan hastaların demografik özellikleri benzerdir.
2. Kronik HD tedavisi uygulanan hastaların SDBH etiyolojisi %1,87'sinde AA amiloidoz bulunmuştur. Bu veri TND'nin 2018 yıl sonu verisiyle; %1,76 ile benzerdir.
3. HD grubunda SDBH tanısının %59,5'i FMF oluştururken RT grubunda SDBH tanısının %85,7'si FMF oluşturmaktadır.
4. SDBH olan AA amiloidozlu hastaların amiloidoz nedenlerini çoğunlukla FMF ve kronik infeksiyon oluştururken, öte yandan Avrupa ve Amerika'da bu nedenlerin başında romatolojik hastalıklar gelmektedir.
5. Kronik HD tedavisi uygulanan AA amiloidozlu hastaların daha düşük albümin, fosfor, total kolesterol düzeyiyle beraber daha yüksek CRP ve ERI'ye sahip olduğu bulunmuş ve bunun başka çalışmalarda da gösterildiği üzere prognoz açısından önemli olabileceği düşünülmüştür.
6. HD tedavisi uygulanan AA amiloidozlu FMF hastaların %26,31'inde anti IL-1 kullanımı gözlenirken, RT tedavisi uygulanan AA amiloidozlu FMF hastalarında ise %33,3'ünde anti IL-1 kullanımı gözlenmiştir.
7. FMF'i olan HD tedavisi uygulanan AA amiloidozlu hastalarda; sadece kolşisin kullananlarda, kolşisinin yanı sıra anti IL-1 kullanımı olan hastalara göre daha az FMF atağı geçirdikleri gözlemlendi. Sadece kolşisin alan FMF hastalarının son 1 yıldaki FMF atak

sayısı $0,86\pm 1,83$ olarak bulunurken, kolşisinle beraber anti IL-1 alan FMF hastalarında ise son 1 yıldaki FMF atak sayısı $3,20\pm 2,59$ olarak bulundu. Bu sık FMF atağı geçiren kişilerde bir üst basamak tedavi ihtiyacı gerektirmesini düşündürmüştür.

8. FMF'i olan RT tedavisi uygulanan AA amiloidozlu hastalarda anti IL-1 tedavi kullananlarda son 1 yıldaki FMF atak sayısı $1,38\pm 2,26$ olarak bulunurken, sadece kolşisin kullanan FMF hastalarında ise $1,94\pm 3,21$ olarak bulundu.
9. HD tedavisi uygulanan AA amiloidozlu hastalarda ortalama kolşisin dozu $0,70\pm 0,30$ mg/gün olarak bulunurken RT tedavisi uygulanan AA amiloidozlu hastalarda ise kolşisin dozu $0,92\pm 0,34$ mg/gün olarak bulunmuştur.
10. AA amiloidozu olan RT uygulanan hastalarda diğer herhangi bir nedenle RT uygulanan hastalarda göre CRP değerleri daha yüksek bulunmuştur ve bunun başka çalışmalarda da gösterildiği üzere prognoz açısından önemli olabileceği düşünülmüştür.

ÖZET

BİLGİÇ E. Renal Transplantasyon veya Kronik Hemodiyaliz Tedavisi Uygulanan Renal Amiloidoza Sekonder Son Dönem Böbrek Yetmezliği Gelişmiş Olguların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019

Amaç: Ülkemizde en sık gözlenen amiloid tipi AA amiloidozdur. Bu hastalarda renal replasman tedavileri (RTT) altında yüksek mortalite oranları bildirilmektedir. Biz bu çalışmada kronik hemodiyaliz (HD) uygulanan ve renal transplantasyon (RT) tedavisi uygulanan AA amiloidoz olgularının klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve yöntem: AÜTF diyaliz ünitesinde ve Dmed diyaliz merkezleri tarafından takipleri yapılan Ekim 2018- Ekim 2019 tarihleri arasında HD tedavisi uygulanan 32 AA amiloidozlu hasta ve ek olarak AÜTF Nefroloji Bilim dalı tarafından takipleri yapılan RT tedavisi uygulanan 28 AA amiloidozlu hasta ile kontrol grubunun verileri incelendi. Her iki grupta; AA amiloidoz nedeni, FMF ise aldığı tedavi ve son 1 yılda geçirdiği Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) atak sayısı, son 1 yıl içerisinde ortalama CRP, hemoglobin, GFH, albümin, spot idrar protein/kreatinin oranı gibi biyokimyasal değerleri olmak üzere veriler toplanırken; HD kolunda; diyaliz süresi, amiloidoz nedeni, FMF ise aldığı tedavi ve son 1 yılda geçirdiği FMF atak sayısı, son 1 yıldaki ortalama CRP, serum albümin, hemoglobin değerleri incelendi. HD kolunda ise ek olarak sistolik ve diastolik kan basınçları, diyaliz süresi, fosfor, kalsiyum, PTH, ferritin, transferin saturasyonu, total kolesterol düzeyleri ve son 1 yılda alınan EPO tedavi dozu, interdiyalitik sıvı alımı, vücut kitle indeksleri, heparinizasyon dozları, UF miktarı, eritropoetin rezistans indeksi (ERİ) ve kt/v verileri hasta dosyalarından toplanmıştır.

Bulgular: HD tedavisi uygulanan merkezlerde AA amiloidoz olgu prevalansı %1,87 olarak bulunmuştur. En sık neden FMF olarak saptanmış HD kolunda %59,5'u FMF'e sekonder amiloidoz gelişimi görülürken, RT yapılan AA

amiloidozlu hastalarda bu oran %85,7 olarak bulundu. AA amiloidozlu hastalarda hemodiyaliz ve transplantasyon kolunda kontrol grubuna göre daha yüksek CRP değeri izlendi (sirasıyla 18,78±18,74 mg/L, p=0.037 ve 15,12±15,16 mg/L, p=0.011). Hemodiyaliz uygulanan AA amiloidozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük fosfor (4,68±0,73 mg/dL, p=0,014), daha düşük total kolesterol (135,66±42,14 mg/dL, p<0,01) ve daha düşük albumin (3,67±0,49 mg/dL, p<0,01) gözlenirken daha yüksek total ERİ (7,88±3,78 IU/kg/hafta/g/dl, p=0,049) saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada kronik HD tedavisi uygulanan renal AA amiloidoz olgularında inflamasyon ve nütrisyonla ilişkili belirteçlerde değişiklik gözlenmiştir. Öte yandan RT uygulanan hasta grubunda ise tek anlamlı bulunan fark yüksek CRP düzeyi olmuştur. AA amiloidoz ve prognostik belirteçleri arasındaki nedensel ilişkiyi aydınlatmak için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: AA amiloidoz, Ailesel Akdeniz Ateşi, Hemodiyaliz, Renal transplantasyon, Sekonder amiloidoz

SUMMARY

BİLGİÇ E. Clinical and Laboratory Characteristics of Hemodialysis and Renal Transplant Patients with AA Amyloidosis, Ankara University School of Medicine, Master Thesis of Internal Medicine, Ankara, 2019

Objective: AA amyloidosis is the most commonly observed amyloid type in our country. High mortality rates have been reported in these patients under renal replacement treatments (RTT) including dialysis and renal transplantation (RT). Our objective in this study was to evaluate the clinical and laboratory characteristics of AA amyloidosis cases that were applied chronic hemodialysis (HD) and RT.

Patients and method: A total of 32 AA amyloidosis patients and 32 controls were recruited from Ankara University School of Medicine dialysis unit and Dmed dialysis centers between October 2018 and October 2019. Also, 28 AA amyloidosis patients with RT from Ankara University School of Medicine Nephrology Department were evaluated. In both groups, cause of AA amyloidosis, treatment and number of Familial Mediterranean Fever (FMF) attacks in the last year in case of FMF, biochemical values such as mean CRP, hemoglobin, serum albumin, were obtained. In HD group, systolic and diastolic blood pressures, dialysis vintage, phosphorus, calcium, PTH, ferritin, transferrin saturation, total cholesterol levels in the last year and EPO dose, erythropoietin resistance index (ERI), interdialytic fluid intake, body mass indexes, heparin doses, UF volume, and Kt/V data for the last year were taken from patients' files.

Findings: Prevalence of AA amyloidosis was found 1.87% in HD centers. FMF was the most common cause of AA amyloidosis (59.5% of in HD, 85.7% in RT group) in both groups. Higher CRP values were observed in HD and RT patients groups with AA amyloidosis compared to the control group (18,78±18,74 mg/L, p=0.037 and 15,12±15,16 mg/L p=0.011, respectively). Higher total ERI (7,88±3,78 IU/kg/week/g/dl, p=0.049) was detected in HD

group of AA amyloidosis patients, while lower phosphorus ($4,68 \pm 0,73$ mg/dL, $p=0.014$), total cholesterol ($135,66 \pm 42,14$ mg/dL, $p<0.01$) and serum albumin ($3,67 \pm 0,49$ mg/dL, $p<0.01$) were observed.

Result: In this study, we found that the inflammatory and nutritional parameters are impaired in renal AA amyloidosis cases under chronic HD treatment. However, CRP levels was the only significant finding in RT group. Further studies are necessary in order to conclude a causal association between AA amyloidosis and prognostic markers.

Keywords: AA amyloidosis, Familial Mediterranean Fever, Hemodialysis, Renal transplantation, Secondary amyloidosis

KAYNAKLAR

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013(3):1-150.
2. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *Jama.* 2005;294(21):2726-33.
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
4. Czyzewski L, Sanko-Resmer J, Wyzgal J, Kurowski A. Assessment of health-related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ann Transplant.* 2014;19:576-85.
5. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney international.* 2016;90(5):1100-8.
6. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, Brugnano R, Manganaro M, Palladini G, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis--an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(6):1608-18.
7. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1515-23.

8. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3458-71.
9. Moroni G, Banfi G, Montoli A, Bucci A, Bertani T, Ravelli M, et al. Chronic dialysis in patients with systemic amyloidosis: the experience in northern Italy. *Clin Nephrol.* 1992;38(2):81-5.
10. Turkish Society of Nephrology. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2018. http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/REGISTRY_2018.pdf (1.12.2019 tarihinde erişildi).
11. Ensari C, Ensari A, Tumer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(8):1721-5.
12. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV, Boudville N, Brown FG, et al. End-stage renal failure due to amyloidosis: outcomes in 490 ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(2):455-61.
13. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Qjm.* 2000;93(8):535-42.
14. Tanaka F, Migita K, Honda S, Fukuda T, Mine M, Nakamura T, et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3):343-6.
15. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361-71.
16. Ozawa M, Komatsuda A, Ohtani H, Nara M, Sato R, Togashi M, et al. Long-term prognosis of AL and AA renal amyloidosis: a Japanese single-center experience. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(2):212-27.

17. Sarihan I, Caliskan Y, Mirioglu S, Ozluk Y, Senates B, Seyahi N, et al. AA Amyloidosis After Renal Transplantation: An Important Cause of Mortality. *Transplantation*. 2019.
18. Erdogmus S, Kendi Celebi Z, Akturk S, Kumru G, Duman N, Ates K, et al. Profile of renal AA amyloidosis in older and younger individuals: a single-centre experience. *Amyloid*. 2018;25(2):115-9.
19. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
20. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
21. Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJ, Zoccali C. The aging kidney revisited: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;14:65-80.
22. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int*. 2007;72(1):92-9.
23. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*.
24. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2017. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2019.
25. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, et al. The European Renal Association - European Dialysis and

Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):702-20.

26. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003;14(suppl 2):S65-S70.
27. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30.
28. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107(1):1-16.
29. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international.* 2005;67(6):2089-100.
30. National Institutes of Health NIDDK, Digestive, Diseases K. United States Renal Data System. 2017 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda; 2017.
31. Cho Y, Johnson DW. Peritoneal dialysis-related peritonitis: towards improving evidence, practices, and outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(2):278-89.
32. Perl J, Bargman JM. The importance of residual kidney function for patients on dialysis: a critical review. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):1068-81.
33. Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69(10):1726-32.
34. Choi JY, Jang HM, Park J, Kim YS, Kang SW, Yang CW, et al. Survival advantage of peritoneal dialysis relative to hemodialysis in the early

- period of incident dialysis patients: a nationwide prospective propensity-matched study in Korea. *PLoS One*. 2013;8(12):e84257.
35. Klaric D, Knotek M. Long-term effects of peritonitis on peritoneal dialysis outcomes. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(2):519-25.
 36. Sinnakirouchenan R, Holley JL. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(6):428-32.
 37. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(5):917-22.
 38. Oniscu GC, Schalkwijk AA, Johnson RJ, Brown H, Forsythe JL. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. *Bmj*. 2003;327(7426):1261.
 39. Pladys A, Vigneau C, Hourmant M, Duneau G, Couchoud C, Bayat S, et al. Association between daily haemodialysis, access to renal transplantation and patients' survival in France. *Nephrology*. 2018;23(3):269-78.
 40. de Asúa DR, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clinical epidemiology*. 2014;6:369.
 41. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817-22.
 42. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(6):583-96.

43. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Current opinion in hematology*. 2000;7(1):64-9.
44. Reed SB, Morris GT. Amyloidosis: current approaches for diagnosis and treatment. *J Ky Med Assoc*. 1992;90(2):68-72.
45. Atwell TD, Spanbauer JC, McMenomy BP, Stockland AH, Hesley GK, Schleck CD, et al. The Timing and Presentation of Major Hemorrhage After 18,947 Image-Guided Percutaneous Biopsies. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(1):190-5.
46. Kendi Celebi Z, Kiremitci S, Ozturk B, Akturk S, Erdogan S, Duman N, et al. Kidney biopsy in AA amyloidosis: impact of histopathology on prognosis. *Amyloid*. 2017;24(3):176-82.
47. Picken MM. Amyloidosis—where are we now and where are we heading? *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(4):545-51.
48. Miyaoka M, Matsui T, Hisabe T, Yano Y, Hirai F, Takaki Y, et al. Clinical and endoscopic features of amyloidosis secondary to Crohn's disease: diagnostic value of duodenal observation and biopsy. *Digestive Endoscopy*. 2011;23(2):157-65.
49. Foli A, Palladini G, Caporali R, Verga L, Morbini P, Obici L, et al. The role of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis: results of a prospective study in 62 patients. *Amyloid*. 2011;18(sup1):80-2.
50. Sacsquispe S-J, Antúnez-de Mayolo E-A, Vicetti R, Delgado W-A. Detection of AA-type amyloid protein in labial salivary glands. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(2):149-52.
51. Lavatelli F, Vrana JA. Proteomic typing of amyloid deposits in systemic amyloidoses. *Amyloid*. 2011;18(4):177-82.

52. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-54.
53. Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, Hutt DF, Rowczenio DM, Mahmood S, et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*. 2017;24(3):162-6.
54. Dixit R, Gupta R, Dave L, Prasad N, Sharma S. Clinical profile of patients having pulmonary tuberculosis and renal amyloidosis. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. 2009;26(2):41.
55. Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioglu S, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(11):2003-5.
56. Rigante D. The Broad-Ranging Panorama of Systemic Autoinflammatory Disorders with Specific Focus on Acute Painful Symptoms and Hematologic Manifestations in Children. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):e2018067.
57. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Gastroenterology*. 1949;12(2):234-47.
58. Reimann HA, Moadie J, Semerdjian S, Sahyoun PF. Periodic peritonitis; heredity and pathology: report of seventy-two cases. *J Am Med Assoc*. 1954;154(15):1254-9.
59. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med*. 1986;60(233):837-47.
60. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med*. 1958;102(1):50-71.

61. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(8):634-7.
62. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998;25(12):2445-9.
63. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):1-11.
64. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4 Suppl 34):S31-3.
65. Ozdogan H, Ugurlu S, Hatemi G, Ozgun E, Can G, Ozgon G, et al. Is Familial Mediterranean Fever a clinical diagnosis? Results of a field survey. *Pediatric Rheumatology.* 2015;13(1):P126.
66. Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, Ozyurt H, Ozyurt B, Yuce S, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int.* 2009;29(11):1307-9.
67. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N, Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int.* 2012;32(4):895-908.
68. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(7):473-83.
69. Booth DR, Gillmore JD, Booth SE, Pepys MB, Hawkins PN. Pylrin/marenostrin mutations in familial Mediterranean fever. *Qjm.* 1998;91(9):603-6.

70. Yang J, Xu H, Shao F. Immunological function of familial Mediterranean fever disease protein Pyrin. *Sci China Life Sci.* 2014;57(12):1156-61.
71. Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(8):570-80.
72. Ilgen U, Nergizoglu G. MEditerranean FeVer (MEFV)gene mutations in glomerulonephritides: a clinicopathological study. *Turk J Med Sci.* 2018;48(6):1182-91.
73. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloglu R, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol.* 2003;30(9):2014-8.
74. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967;43(2):227-53.
75. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* 2000;67(5):1136-43.
76. Donmez S, Pamuk ON, Pamuk GE, Aydogdu E, Inman R. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2013;33(7):1725-9.
77. Barbouch S, Hajji M, Jaziri F, Aoudia R, Fella E, Hedri H, et al. Renal amyloidosis in ankylosing spondylitis: A monocentric study and review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(2):386-91.
78. Gertz MA, Kyle RA. Secondary Systemic Amyloidosis (AA): Response and Survival in 64 Patients. *Amyloid and Amyloidosis 1990: Springer; 1991.* p. 817-20.

79. de Asúa DR, Costa R, Contreras M, Gutiérrez Á, Filigghedu M, Armas M. Clinical characteristics of patients with systemic amyloidosis from 2000–2010. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2013;213(4):186-93.
80. Okuda Y, Yamada T, Ueda M, Ando Y. First Nationwide Survey of 199 Patients with Amyloid A Amyloidosis in Japan. *Intern Med*. 2018;57(23):3351-5.
81. Barile L, Ariza R, Muci H, Pizarro S, Fraga A, Lavalle C, et al. Tru-cut needle biopsy of subcutaneous fat in the diagnosis of secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Archives of medical research*. 1993;24(2):189-92.
82. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999;38(6):499-503.
83. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(1):33-6.
84. Browning M, Banks R, Tribe C, Hollingworth P, Kingswood C, Mackenzie J, et al. Ten Years' Experience of an Amyloid Clinic A Clinicopathological Survey. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1985;54(3-4):213-27.
85. Dhillon V, Woo P, Isenberg D. Amyloidosis in the rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 1989;48(8):696.
86. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomäki H. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1995;13(2):149-53.

87. Hernandez-Molina G, Faz-Munoz D, Astudillo-Angel M, Iturralde-Chavez A, Reyes E. Coexistence of Amyloidosis and Primary Sjogren's Syndrome: An Overview. *Curr Rheumatol Rev.* 2018;14(3):231-8.
88. De Vita V, McGonagle D. Hidradenitis suppurativa as an autoinflammatory keratinization disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;141(5):1953.
89. Micali G. *Hidradenitis Suppurativa: A Diagnostic Atlas*: John Wiley & Sons; 2017.
90. Titze J, Schneider M, Krause H, Jacobi J, Stolte M, Linke RP, et al. Diarrhea, nephrotic syndrome and hidradenitis suppurativa: an unusual case. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2003;18(1):192-4.
91. Schandorff KD, Miller IM, Krustrup D, Jemec GB, Marckmann P. Renal amyloid A amyloidosis as a complication of hidradenitis suppurativa. *Clinical nephrology.* 2016;86(1):51.
92. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(4):295-300.
93. Cucino C, Sonnenberg A. The comorbid occurrence of other diagnoses in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):2107-12.
94. Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak O, Cirit M, et al. Renal Behcet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(3):241-8.
95. Akpolat T, Diri B, Oguz Y, Yilmaz E, Yavuz M, Dilek M. Behcet's disease and renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(5):888-91.
96. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss medical weekly.* 2012;142(2122).

97. Erdem E, Karatas A, Kaya C, Dilek M, Yakupoglu YK, Arik N, et al. Renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1183-6.
98. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302.
99. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(1):117-24.
100. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1991;34(8):973-7.
101. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):67-74.
102. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *La Presse Médicale*. 2019;48(1):e61-e76.
103. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387-91.
104. Cakar N, Yalcinkaya F, Ozkaya N, Tekin M, Akar N, Koçak H, et al. Familial Mediterranean fever (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(5; SUPP/24):S-63.
105. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Shemer J, Sohar E, Pras M, editors. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1993: Elsevier.

106. Abedi AS, Nakhjavani JM, Etemadi J. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2013;45(10):3502-4.
107. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron.* 1992;60(4):418-22.
108. Ozcakar ZB, Yuksel S, Ekim M, Yalcinkaya F. Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up. *Clin Rheumatol.* 2012;31(8):1267-71.
109. Immonen K, Finne P, Gronhagen-Riska C, Pettersson T, Klaukka T, Kautiainen H, et al. 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(1):25-8.
110. Hunter J, McGregor L. Do inflammatory rheumatic diseases still cause as much harm through amyloidosis? *Amyloid.* 2011;18 Suppl 1:208-10.
111. Girnius S, Dember L, Doros G, Skinner M. The changing face of AA amyloidosis: a single center experience. *Amyloid.* 2011;18 Suppl 1:226-8.
112. Esatoglu SN, Hatemi G, Ugurlu S, Gokturk A, Tascilar K, Ozdogan H. Long-term follow-up of secondary amyloidosis patients treated with tumor necrosis factor inhibitor therapy: A STROBE-compliant observational study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(34):e7859.
113. Dhillon S. Intravenous tocilizumab: a review of its use in adults with rheumatoid arthritis. *BioDrugs.* 2014;28(1):75-106.
114. Nakamura T, Shiraishi N, Morikami Y, Fujii H, Kuratsu J. Systemic AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis may be treatable but is still

- difficult to manage in daily clinical practice. *Amyloid*. 2019;26(sup1):123-4.
115. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):393-404.
 116. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1908-19.
 117. van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016;10:75-80.
 118. Dinarello CA, Simon A, Van Der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nature reviews Drug discovery*. 2012;11(8):633.
 119. La Torre F, Caparello M, Cimaz R. Canakinumab for the treatment of TNF-receptor associated periodic syndrome. *Expert review of clinical immunology*. 2017;13(6):513-23.
 120. Moser C, Pohl G, Haslinger I, Knapp S, Rowczenio D, Russel T, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):676-8.
 121. Gentileschi S, Rigante D, Vitale A, Sota J, Frediani B, Galeazzi M, et al. Efficacy and safety of anakinra in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by severe renal failure: a report after long-term follow-up and review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2017;36(7):1687-90.
 122. Stankovic Stojanovic K, Delmas Y, Torres PU, Peltier J, Pelle G, Jeru I, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in

- patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1898-901.
123. 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(2):432-4.
 124. Ylinen K, Gronhagen-Riska C, Honkanen E, Ekstrand A, Metsarinne K, Kuhlback B. Outcome of patients with secondary amyloidosis in dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(9):908-12.
 125. Fassbinder W, Brunner FP, Brynger H, Ehrich JH, Geerlings W, Raine AE, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XX, 1989. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6 Suppl 1:5-35.
 126. Koc Y, Basturk T, Unsal A, Sakaci T, Ahbap E, Sinangil A, et al. Effects of AA amyloidosis on survival in peritoneal dialysis. *Kidney Blood Press Res*. 2012;36(1):182-90.
 127. Sever MS, Turkmen A, Sahin S, Yildiz A, Ecdar T, Kayacan MS, et al. Renal transplantation in amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Transplant Proc*. 2001;33(7-8):3392-3.
 128. Kofman T, Grimbert P, Canoui-Poitaine F, Zuber J, Garrigue V, Mousson C, et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy: results from a French multicenter study. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2423-31.
 129. Sawinski D, Lim MA, Cohen JB, Locke JE, Weiss B, Hogan JJ, et al. Patient and Kidney Allograft Survival in Recipients With End-Stage Renal Disease From Amyloidosis. *Transplantation*. 2018;102(2):300-9.
 130. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2641-8.

131. Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl.* 2008(111):S75-81.
132. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikström B, Jensen PB, Krzesinski J-M, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2011;6(1):153-9.
133. Chantrel F, Enache I, Bouiller M, Kolb I, Kunz K, Petitjean P, et al. Abysmal prognosis of patients with type 2 diabetes entering dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(1):129-36.
134. Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M, Kaptanogullari OH, Alkim C, Kabukcuoglu F, et al. Renal involvement in AA amyloidosis: clinical outcomes and survival. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(1):33-42.
135. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New England Journal of Medicine.* 2000;342(12):836-43.
136. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney international.* 1993;44(1):115-9.
137. Aronow WS. Usefulness of serum creatinine as a marker for coronary events in elderly patients with either systemic hypertension or diabetes mellitus. *The American journal of cardiology.* 1991;68(6):678-9.
138. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney international.* 2000;58(1):353-62.
139. Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *American journal of kidney diseases.* 2000;36(6):S24-S30.

140. Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Kamranpour N, Fogelman A, Navab M. HDL-inflammatory index correlates with poor outcome in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2007;72(9):1149-56.
141. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *American journal of kidney diseases*. 2000;35(4):S117-S31.
142. Don BR, Kaysen GA. Assessment of inflammation and nutrition in patients with end-stage renal disease. *Journal of nephrology*. 2000;13(4):249-59.
143. Fernandez-Reyes MJ, Alvarez-Ude F, Sánchez R, Mon C, Iglesias P, Díez JJ, et al. Inflammation and malnutrition as predictors of mortality in patients on hemodialysis. *Journal of nephrology*. 2002;15(2):136-43.
144. Ikizler TA, editor *Poor nutritional status and inflammation: Protein and energy: Recommended intake and nutrient supplementation in chronic dialysis patients*. *Seminars in dialysis*; 2004: Wiley Online Library.
145. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood purification*. 2001;19(1):53-61.
146. Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, Miyaji K, Hibi I, Kumagai H. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(1):93-100.
147. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*. 2011;26(1):19-28.
148. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, Sofia A, Saffioti S, Gianetta E, et al. Protein-energy wasting and mortality in chronic kidney disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(5):1631-54.

149. Prichard SS. Comorbidities and their impact on outcome in patients with end-stage renal disease. *Kidney International*. 2000;57:S100-S4.
150. Laws R, Tapsell L, Kelly J. Nutritional status and its relationship to quality of life in a sample of chronic hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2000;10(3):139-47.
151. Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N, et al. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. *American journal of kidney diseases*. 2001;37(1):S81-S8.
152. Essadik R, Msaad R, Lebrazi H, Taki H, Tahri EH, Kettani A, et al. Assessing the prevalence of protein-energy wasting in haemodialysis patients: A cross-sectional monocentric study. *Nephrol Ther*. 2017;13(7):537-43.
153. McIntyre C, Harper I, Macdougall I, Raine A, Williams A, Baker L. Serum C-reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. *Clinical nephrology*. 1997;48(6):371-4.
154. Lukowsky LR, Kheifets L, Arah OA, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Nutritional predictors of early mortality in incident hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(1):129-40.
155. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;31(6):997-1006.
156. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2002;40(4):721-7.

157. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation research*. 2000;87(10):840-4.
158. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(suppl 1):S28-S36.
159. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2001;38(6):1251-63.
160. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(7):953-60.
161. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, McAllister CJ, Alcorn Jr H, Kopple JD, et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(9):1880-8.
162. Cano NJ, Miolane-Debout M, Léger J, Heng A-E, editors. *Assessment of body protein: energy status in chronic kidney disease*. *Seminars in nephrology*; 2009: Elsevier.
163. Da J, Xie X, Wolf M, Disthabanchong S, Wang J, Zha Y, et al. Serum phosphorus and progression of CKD and mortality: a meta-analysis of cohort studies. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(2):258-65.

164. Chang J-F, Feng Y-F, Peng Y-S, Hsu S-P, Pai M-F, Chen H-Y, et al. Combined alkaline phosphatase and phosphorus levels as a predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Medicine*. 2014;93(18).
165. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(8):2208-18.
166. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney international*. 2005;67(3):1179-87.
167. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):519-30.
168. Brunelli SM, Goldfarb S. Hypophosphatemia: clinical consequences and management. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):1999-2003.
169. Megapanou E, Florentin M, Milionis H, Elisaf M, Liamis G. Drug-Induced Hypophosphatemia: Current Insights. *Drug Saf*. 2019.
170. Garagarza C, Valente A, Caetano C, Oliveira T, Ponce P, Silva AP. Hypophosphatemia: nutritional status, body composition, and mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(7):1243-50.
171. Rosenberger J, Kissova V, Majernikova M, Straussova Z, Boldizsar J. Body composition monitor assessing malnutrition in the hemodialysis population independently predicts mortality. *Journal of Renal Nutrition*. 2014;24(3):172-6.
172. Macdougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 1:48-52.

173. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5):866-76.
174. Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, Besarab A, Stehman-Breen C, Krishnan M, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):1077-83.
175. Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(5):849-59.
176. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):121-32.
177. McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan D, Sapp S, Patel UD, et al. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013;37(6):549-58.
178. Fujikawa T, Ikeda Y, Fukuhara S, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, et al. Time-dependent resistance to erythropoiesis-stimulating agent and mortality in hemodialysis patients in the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron Clin Pract.* 2012;122(1-2):24-32.
179. Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(4):321-30.
180. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):864-81.

181. Streja E, Kovesdy CP, Molnar MZ, Norris KC, Greenland S, Nissenson AR, et al. Role of nutritional status and inflammation in higher survival of African American and Hispanic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(6):883-93.
182. Eriguchi R, Taniguchi M, Ninomiya T, Hirakata H, Fujimi S, Tsuruya K, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients: the Q-Cohort study. *J Nephrol.* 2015;28(2):217-25.
183. Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, Tsuchiya K, Nitta K. Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2014;37(2):106-12.
184. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63(3):793-808.
185. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-407.
186. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-48.
187. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-92.
188. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *Jama.* 2004;291(4):451-9.

189. Chmielewski M, Verduijn M, Drechsler C, Lindholm B, Stenvinkel P, Rutkowski B, et al. Low cholesterol in dialysis patients--causal factor for mortality or an effect of confounding? *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(10):3325-31.
190. Shoji T, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y. Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predicts atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2011;6(5):1112-20.
191. Fareed J, Hoppensteadt DA. Heparins in the new millennium: will unfractionated heparin survive? Epilogue. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26 Suppl 1:87-8.
192. Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. An update on heparins at the beginning of the new millennium. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26 Suppl 1:5-21.
193. Presta M, Leali D, Stabile H, Ronca R, Camozzi M, Coco L, et al. Heparin derivatives as angiogenesis inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2003;9(7):553-66.
194. Rydzewska-Rosolowska A, Gozdzikiewicz-Lapinska J, Borawski J, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M, Naumnik B. Unexpected and striking effect of heparin-free dialysis on cytokine release. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(8):1447-52.
195. Borawski J. Myeloperoxidase as a marker of hemodialysis biocompatibility and oxidative stress: the underestimated modifying effects of heparin. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):37-41.
196. Morena M, Jaussent I, Chalabi L, Bargnoux AS, Dupuy AM, Badiou S, et al. Biocompatibility of heparin-grafted hemodialysis membranes: impact on monocyte chemoattractant protein-1 circulating level and oxidative status. *Hemodial Int.* 2010;14(4):403-10.

197. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med.* 2010;21(6):503-8.
198. Amanova A, Kendi Celebi Z, Bakar F, Caglayan MG, Keven K. Colchicine levels in chronic kidney diseases and kidney transplant recipients using tacrolimus. *Clin Transplant.* 2014;28(10):1177-83.
199. Wason S, Faulkner RD, Davis MW. Are dosing adjustments required for colchicine in the elderly compared with younger patients? *Adv Ther.* 2012;29(6):551-61.
200. Bhat A, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Colchicine revisited. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2009;1173(1):766-73.
201. Ozen S, Kone-Paut I, Gul A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):115-20.
202. Ozcakar ZB, Ozdel S, Yilmaz S, Kurt-Sukur ED, Ekim M, Yalcinkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):441-6.
203. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, Atas N, Salman RB, Satis H, et al. Effect of interleukin-1 antagonists on the quality of life in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):1125-30.
204. Kucuksahin O, Yildizgoren MT, Ilgen U, Ates A, Kinikli G, Turgay M, et al. Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* 2017;27(2):350-5.
205. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157(8):533-41.
206. Gershoni-Baruch R, Brik R, Lidar M, Shinawi M, Livneh A. Male sex coupled with articular manifestations cause a 4-fold increase in

- susceptibility to amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V-MEFV mutation. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(2):308-12.
207. Yildirim T, Yilmaz R, Uzerk Kibar M, Erdem Y. Canakinumab treatment in renal transplant recipients with familial Mediterranean fever. *J Nephrol*. 2018;31(3):453-5.
208. Kocak H, Ceken K, Yavuz A, Yucel S, Gurkan A, Erdogan O, et al. Effect of renal transplantation on endothelial function in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(1):203-7.
209. Turkmen K, Tonbul HZ, Toker A, Gaipov A, Erdur FM, Cicekler H, et al. The relationship between oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis in renal transplant and end-stage renal disease patients. *Ren Fail*. 2012;34(10):1229-37.
210. Ocak N, Dirican M, Ersoy A, Sarandol E. Adiponectin, leptin, nitric oxide, and C-reactive protein levels in kidney transplant recipients: comparison with the hemodialysis and chronic renal failure. *Ren Fail*. 2016;38(10):1639-46.
211. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4(7):1148-54.
212. Canas L, Iglesias E, Pastor MC, Barallat J, Juega J, Bancu I, et al. Inflammation and oxidation: do they improve after kidney transplantation? Relationship with mortality after transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(3):533-40.
213. Tatar E, Karatas M, Aykas A, Okut G, Bozkaya G, Uslu A. Infections After Renal Transplant in Recipients With Familial Mediterranean Fever: A Life-Threatening Issue. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(Suppl 1):240-3.

214. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.
215. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil. *Drug Safety.* 2001;24(9):645-63.
216. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. *Cochrane database of systematic reviews.* 2014(8).
217. Petre S, Shah I, Gilani N. gastrointestinal amyloidosis—clinical features, diagnosis and therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2008;27(11):1006-16.