

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

**AMİLOİDOZ TANISINDA
KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİNİN DEĞERİ**

**YAT. YÖNEKÖCÜLÜK KURULU
KOORDİNASYON MERKEZİ**

UZMANLIK TEZİ

108259

Dr. Nilüfer ÖZDEMİR

SAMSUN - 2001

İÇİNDEKİLER	Sayfa no
TABLO ve ŞEKİLLER LİSTESİ	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
1-GİRİŞ ve AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1.Amiloidoz	2
2.1.1. Amiloidoz oluşumunun patogenezi	2
2.1.2. Amiloidozun sınıflandırılması	3
2.1.3. Amiloidozda klinik özellikler	9
2.1.4. Amiloidozda organ tutulumları	10
2.1.5. Amiloidozda tanı metodları	19
2.1.6. Amiloidozun tedavisi	20
2.1.7. Amiloidozda prognoz ve sağkalım	24
3-MATERYAL ve METOD	25
4-BULGULAR	29
5-TARTIŞMA	32
6-SONUÇ	37
7-KAYNAKLAR	39

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Tablolar:

Tablo I. Amiloidozun sınıflandırılması	4
Tablo II. Sistemik amiloidozda klinik bulgular	11
Tablo III. Pulmoner amiloidozun sınıflandırılması	17
Tablo IV. Amiloidozda biyopsilerin tanısai değeri	19
Tablo V. Altmışaltı hastada amiloidoz nedenleri	25
Tablo VI. Amiloidoza yol açan hastalığa göre kemik iliği tutulumu sıklığı	29
Tablo VII. Kemik iliğinde amiloid birikimi pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki farklılıklar	30
Tablo VIII. Primer amiloidozlu hastalarda noninvaziv biyopsiler	34

Şekiller:

Şekil I. Amiloidoz tanısı için algoritm	21
Şekil II. Böbrek dokusunda vasküler yapı duvarında amiloid için spesifik pozitiflik (Congo red × 200,polarize ışık)	27
Şekil III. Böbrek dokusunda vasküler yapı duvarında amiloid için spesifik pozitiflik (Congo red ×200)	27
Şekil IV. Rektum submukozada vasküler yapı duvarında amiloid için spesifik metakromatik boyanma (Metil Violet × 200)	28
Şekil V. Kemik iliği, vasküler yapı duvarında amiloid için spesifik metakromatik boyanma (Metil Violet × 200)	28

ÖZET

Amiloidoz, amiloid denilen çözünmez yapıdaki fibröz protein materyalin çeşitli organ ve dokularda hücreler arasında depolanması ile oluşur. Amiloidoz tanısı için doku biyopsisi gereklidir ve en sık tercih edilen dokular böbrek ve rektumdur. Kemik iliği biyopsisi amiloid tanısında alternatif tanı işlemlerinden birisidir. Bu çalışmada kemik iliği biyopsisinin amiloidoz tanısındaki değeri tartışılmıştır.

1994-2001 yılları arasında izlenmiş 66 amiloidoz hastası (ortalama yaş 42 yıl, 16-79 yılları arası, 33 erkek, 33 kadın) alındı. Altta yatan hastalıklar; 13 'ünde tüberküloz, 11'inde Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), 11'inde bronşektazi-kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 2'inde romatoid artrit, 1'inde Crohn hastalığı, 1'inde sinüs histiyositoz, 1' inde multiple miyeloma , 1'inde kronik cilt enfeksiyonu, 1'inde ankilozan spondilit, 1 hasta Behçet hastalığıydı ve 23 hastanın ise etiyolojisi bilinmiyordu. Amiloidoz tanısıyla takip edilen 66 hastanın % 50 'sinde (33 hasta) kemik iliği biyopsisinde amiloid pozitif olarak saptanmıştır. AAA ile ilişkili amiloidozda kemik iliğinde birikim % 18'dir. Yine bizim çalışmamızda bronşektazi-KOAH ile ilişkili amiloidozda kemik iliğinde amiloid birikimi % 64-70 oranında saptanmıştır.

Bildiğimiz kadarı ile kemik iliğinde amiloid birikimi ile son dönem böbrek yetmezliği arasındaki ilişki daha önce incelenmemiştir. Bu çalışmada amiloidoza yol açan neden ne olursa olsun kreatinin klirensi 10 ml/dakika'nın altındaki hastaların % 66 (19/29) 'sında kemik iliğinde amiloid birikimi saptanmıştır. Bu oran kreatinin klirensi 10 ml/dakikanın üstündeki hastalarda % 38 (14/37) düşmektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kanama riski göz önüne alındığında kemik iliği biyopsisi, böbrek ve rektum biyopsisine tercih edilebilir. Kemik iliği biyopsisinin amiloidoz tanısı için yetersiz olduğu durumlarda başka dokulardan biyopsi alınabilir.

Anahtar kelimeler: Amiloidoz, kemik iliği biyopsisi, son dönem böbrek yetmezliği

ABSTRACT

Amyloidosis results from the deposition of insoluble fibrous amyloid proteins, in the extracellular spaces of organs and tissues. Biopsy of the involved organ is required for the diagnosis of amyloidosis and most common used tissues for biopsy are rectum and kidney. Bone marrow biopsy is an alternative diagnostic procedure for the diagnosis of amyloidosis. The value of bone marrow biopsy for the diagnosis of amyloidosis is discussed in this study.

A group of 66 patients with amyloidosis were studied between the years 1994 and 2001. The mean age was 42 (16-79), 33 male, 33 female. The underlying disorders were tuberculosis in 13, Familial Mediterranean Fever (FMF) in 11, bronchiectasia – chronic obstructive lung disease (COLD) in 11, rheumatic disease in 2, Crohn's disease in 1, sinus histiocytosis in 1, multiple myeloma in 1, chronic skin infection in 1, ankylosing spondylitis in 1, Behçet's disease in 1, unknown aetiology in 23. Amyloid was positive in 33 of 66 (50 %) bone marrow biopsy in patients with amyloidosis. Deposition of amyloid material in bone marrow was also positive in 18 % of patients with amyloidosis associated with FMF. In our study, bone marrow biopsy was positive for amyloid deposition in 64-70 % of patients with bronchiectasia-COLD relates amyloidosis.

As far as we know, the relationship between the end stage renal failure and the deposition of amyloid material in bone marrow has not been studied before. In this study what ever the aetiology of amyloidosis is, in 66 % of patients with creatinin clearance less than 10 ml /minute, deposition of amyloid material in bone marrow was detected . This ratio was 38 % in patients with creatinin clearance more than 10 ml/minute.

When bleeding tendency in patients with chronic renal failure is considered , bone marrow biopsy can be preferred instead of renal and

rectal biopsy. When bone marrow biopsy is not sufficient to the diagnosis of amyloidosis, biopsy can be obtained from other tissues.

Key words: Amyloidosis, bone marrow biopsy, end stage renal failure



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Amiloidoz, amiloid denilen çözünmez yapıdaki fibröz protein materyalinin vücutta çeşitli organ ve dokularda hücreler arasında depolanması ile karakterize bir hastalıktır. Amiloid vücutta çeşitli organ ve dokularda depolandığından amiloidoz tanısı koyarken yüksek pozitiflik oranı sağlanabilmesi için biyopsi yapılacak organ ve dokunun seçimi oldukça önemlidir (1).

Amiloidoz kesin tanısı biyopsi materyalinde kongo kırmızısı ile yeşil renkte boyanmış çift kırınımlı amiloid fibrillerinin gösterilmesiyle konmaktadır (2). Sıklıkla kullanılan dokular rektum ve böbrektir. Kemik iliğinde amiloid fibrillerinin gösterilmesi amiloidoz tanısının alternatif yöntemlerinden birisidir (3).

Literatürde kemik iliği biyopsisinin amiloidoz tanısındaki değerini inceleyen çalışmalar 1960' lı yıllara aittir. Son yıllarda bu konuda yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Bildiğimiz kadarıyla kemik iliğinde amiloid birikimi ile son dönem böbrek yetmezliği arasındaki ilişki daha önce incelenmemiştir. .

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde izlenen amiloidozlu hastalara ayrıntılı fizik muayeneyi takiben; tam kan sayımı, kreatinin klirensi, idrarla protein kaybı ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliğinde amiloid birikimini etkileyen faktörleri incelemek amacıyla hastalar amiloidoza yol açan hastalıklar ve böbrek yetmezliğinin derecesine göre gruplandırıldı. Çalışmamızın amacı amiloidoz tanısında kemik iliği biyopsisinin değerini ve kemik iliğinde amiloid birikimi ile son dönem böbrek yetmezliği arasındaki ilişkiyi tartışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.AMİLOİDOZ

Amiloidoz, amiloid denilen çözünmez yapıdaki fibröz protein materyalinin vücutta çeşitli organ ve dokularda hücreler arasında depolanması ile karakterize bir hastalıktır. Amiloidozun tarihçesi eskilere dayanmaktadır. İlk kez 1854 yılında Virchow tarafından iyot ve sülfirik asit ile reaksiyon vermesi nedeniyle amiloid proteini bulunmuş ve isimlendirilmiştir (1).

2.1.1. AMİLOİDOZ OLUŞUMUNUN PATOGENEZİ

Amiloidoz oluşumunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak tüm amiloid formlarının dolaşımında bulunan çözünebilen öncüllerden türetildiği ve bazı vakalarda serum öncül (Ig hafif zincir, serum amyloid associated [SAA], beta 2 mikroglobulin) miktarında artış olduğu bilinmektedir. Öncüller ise proteolitik yıkımla veya bazı süreçlerle amiloid formlarına dönüştürülmektedir. Ancak bazı sorular henüz cevapsızdır. Bunlardan biri, öncüllerden biri olan SAA, aynı zamanda akut faz belirleyicilerindendir ve sağlıklı kişilerde inflamasyonu takiben yaklaşık 100 kat artmaktadır. Bu artış makrofajlardan IL-1, tümör nekroz faktörü ve IL-6 salınımına bağlı olup, bunlar karaciğerden SAA sentezini başlatmaktadır. Kronik inflamasyon veya doku yıkımında da devamlı makrofaj aktivasyonuna bağlı artmış SAA düzeyi vardır. Ancak her kronik inflamasyon sonucu amiloidoz gelişmemektedir. Çünkü artmış SAA düzeyi amiloid depolanması için yeterli değildir. SAA monositler tarafından serin esterazlar ile yıkılmaktadır. Amiloidoz gelişen hastalarda SAA'nın metabolize edilmesinde bir yetersizlik vardır. Ancak yetersizliğin nedeni bilinmemektedir (4,5). Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ile SAA arasında ilişki üzerinde durulmuş; SAA geni 11.kromozomda, AAA geni 16.kromozom üzerinde bulunduğu için patogeneizde rolü olmadığı düşünülmüştür (6).

AL amiloidozda, patogenezinde öngörülen mekanizmada bazı bilinmeyen karsinojenlere bağlı kontrol edilemeyen beta hücre proliferasyonu sonucu aşırı prekürsör sentezi vardır. Bu hafif zincirlerden türeyen amiloid benzeri fibrillerinin sınırlı proteoliz edildiği gösterilmiştir (4,5). Ancak dolaşımda hafif zincir taşıdığı halde amiloidoz gelişmeyen vakalar vardır. Dolayısıyla bazı hafif zincirler daha amiloidojenik olabilirler. Gerçekten de lambda hafif zincirinden daha çok amiloid proteini türetildiği gösterilmiştir. Lambda hafif zincirin sabit bölgesi olmadığından dolayı mononükleer fagosit sistem tarafından parçalanmasında bozukluk vardır (4,5).

Sonuç olarak amiloidoz oluşumunda çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Bunlar öncül proteinlerinin kantitatif veya kalitatif değişikliği, yıkımlarında bozukluk veya yetmezlik gibi henüz tamamı açıklanamamış etkenlerdir. Son zamanlarda; sekonder amiloidozda dalaktan salınan amiloid enhancing faktör (AEF)'ünde amiloidozu hızlandığı gösterilmiştir (1).

2.1.2. AMİLOİDOZUN SINIFLANDIRILMASI

Amiloidozun sınıflandırılması; klinik ve biyokimyasal olarak yapılmıştır. Klinik sınıflamada, amiloidin organlara göre dağılımı ve amiloid yerleşimini kolaylaştıran, bilinen bir predispozan durumun varlığı göz önüne alınmıştır. Bu yönüyle amiloidoz sistemik ve lokalize diye ayrılmıştır. Sistemik amiloidoz alt sınıf olarak primer ve sekonder olarak ayrılır. Uluslararası Amiloidoz Birliği Adlandırma Komitesinin amiloidoz için önerdiği 1990 yılı amiloidoz sınıflaması Tablo I'de verilmiştir (1).

Tablo I . Amiloidozun sınıflandırılması.

Amiloid Protein	Prekürsör Protein	Klinik Sendrom
AA	ApoSAA	Sekonder (reaktif) Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Muckle – Wells Sendromu
AL	Ig λ , Ig κ	İdiyopatik (primer) Multiple Miyeloma Lokal nodüler
AH	γ 1 Ağır zincir	Makroglobulinemi
A β 2 M	β 2 mikroglobulin	Kronik hemodiyaliz artropatisi
A β	β - protein prekürsör	Alzheimer hastalığı Down sendromu Hereditör serebral anjiyopati (Kanamalı)
AprP	Prion protein	Creutzfeldt – Jakob hastalığı Gerstmann – Straussler sendromu
AIAPP	Amiloid insülin polipeptit	Tip II Diyabetes mellitus İnsülinoma
AANF	Atrial natriüretik faktör	Senil kardiyak amiloidoz
ATTR	Transthyretin	Senil sistemik kardiyak FAP: Çoğul nokta mutasyonları
Agel	Gelsolin	FAP – Finlandiyalı
AapoA1	Apolipoprotein A1	FAP – İrlandalı
Acys	Cystatin C	Hereditör serebral anjiyopati (Kanamalı) – İzlanda
AfibA	Fibrinojen A α	Nonnöropatik hereditör amiloidoz (Böbrek hastalıklı)
Alys	Lizozim	Nonnöropatik hereditör amiloidoz (Böbrek hastalıklı)

2.1.2.1. AL Amiloidoz : Primer amiloidozda Ig hafif zincir birikimi vardır. Başlıca fibril proteini AL'dir. Bu grup amiloidozun % 90 sebebi idiyopatikdir. Hastaların en az % 20'si multiple miyelom ile birlikte bulunur. Diğerleri ise monoklonal gammopatiler, hafif zincir hastalığı veya agammaglobülinemi ile beraberdir. AL amiloidozda kemik iliğinde plazma hücreleri sürekli olarak lambda ve kappa hafif zinciri salgılar. AL amiloidozda lambda/kappa oranı 2:1 dir. Asıl amiloidoz ile birlikte olan lambda hafif zinciridir. Multipl miyelom ile birlikte olan hastalarda; böbrek tubüllerinde veya bazal membranlarda hafif zincir birikimi olur. Bazı hastalarda fibriler olmayan amiloid depolanmasına da rastlanılmıştır. Nadiren ağır zincir amiloid depolanması da rapor edilmiştir (1).

2.1.2.2. AA Amiloidoz (Sekonder amiloidoz, reaktif, sonradan kazanılan amiloidoz): Altta yatan kronik inflamatuvar hastalığın komplikasyonu olarak gelişmiştir. Gelişmiş ülkelerde inflamatuvar hastalıkların tedavisinde sağlanan başarı nedeni ile sekonder amiloidoz insidansı azalmıştır (1).

Sekonder amiloidoz vakalarında izole edilen protein AA amiloid proteindir. 8500 dalton ağırlığında, 76 aminoasit içermektedir. AA amiloid proteinin prekürsörü serum amyloid associated (SAA) denilen bir proteindir. SAA infeksiyon ve inflamasyon olayları sonrası salınan sitokinlerin (IL-1, IL-6, tümör nekroz faktörü) uyarısı sonucu karaciğerde sentez edilir. Dolaşımda HDL 3 lipoprotein alt sınıfı ile taşınır. Inflamatuvar olayların etkin tedavisi sonucu salınımı azalır (1,4).

Sekonder amiloidozun sebepleri arasında; romatoid artrit, lepra, ankilozan spondilit, tüberküloz (tbc), bronşektazi ve kronik osteomyelit yer almaktadır (1,4). Günümüzde gelişmiş ülkelere en sık neden romatoid artrit iken (7), tbc, osteomyelit ve lepra önemini kaybetmiştir (1). Ancak ülkemizde sekonder amiloidoz nedenlerinde gelişmiş ülkelere kıyasla farklılıklar izlenmektedir. Ayrıca bağ dokusu hastalıkları ve seronegatif spondilitler ile

inflamatuvar barsak hastalıkları daha az görülen nedenler arasındadır . Neoplastik hastalıklar (Hodgkin hastalığı, makroglobülinemi, lenfoma, renal hücreli karsinom, ağır zincir hastalığı, Castleman hastalığı), daha nadir olarak Behçet, Gaucher hastalığı ve sistemik lupus eritematozus da sekonder amiloidoz nedeni olabilir (3,2).

Bir diğer sekonder amiloidoz yapan hastalık otozomal resesif geçişli Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)'dir. Sebebi bilinmeyen, periton, plevra, sinoviyal membranlar gibi serozal yüzeylerde inflamasyonla birlikte ateş ve karın ağrısı atakları vardır (1).

2.1.2.3 Heredofamilyal Amiloidozlar: Heredofamilyal amiloidozlar hakkında henüz kapsamlı bir bilgi yoktur. Bazı araştırmacılar; hastalığı hakim olan organ tutulumuna göre; nöropatik, nefropatik ve kardiyopatik amiloidoz gibi sınıflandırılması gerektiğini vurgular iken, diğerleri ise genetik yönden sınıflandırılması gerektiğini savunmaktadırlar. AAA'e bağlı amiloidoz; otozomal resesif geçişli olması ve AA amiloidoz olmasından dolayı diğer otozomal dominant geçişli herediter amiloidozlardan ayrı tutulmalıdır. AAA'de 2 ayrı fenotip vardır. Fenotip I'de düzensiz ateş, eklem, kas ve göğüs ağrıları ile birlikte olan renal amiloidoz, fenotip II'de ise sadece renal amiloidoz bulguları görülür. AAA'de kullanılan kolşisin, amiloid enhancing faktör (AEF)'yi bloke ederek, amiloid depolanmasını engeller ve SAA protein üretimini baskılayarak AAA ataklarını önler (1).

Heredofamilyal amiloidozlar primer olarak sinir sistemini etkilerler. Familial amiloid polinöropatiler (FAP); Portekiz, Japonya, İsveç, Finlandiya, Yunanistan, İtalya gibi denize kıyısı olan ülkelerde görülür. FAP sınıflandırılması; klinik semptomlara ve fibril proteinlerine göre yapılır. Hastalarda; transthyretin, apoprotein A1, gelsolin, cystatin C ve nadiren fibrinojen A veya lizozim birikir. Otozomal dominant geçer ve mutant bir protein söz konusudur. Semptomlar hayatın 3-7. dekatında başlar. FAP

prototipi olan Portekiz tipinde, ciddi ilerleyici nöropati, otonom sinir sistemi tutulumu ve bazı bireylerde “tarak şeklinde pupil” görülür (1).

2.1.2.3.A. ATTR: Transthyretin; tiroksin bağlayan prealbumin olarak bilinir. Tiroksin ve retinal bağlayıcı proteinin transportundan sorumludur. Familial amiloidozlarda kendisi ya da varyantları birikmektedir. Portekiz tipinde transthyretinin 30. aminoasiti valin yerine metionin geçmiştir. Bu mutasyonların yerine göre klinik bulgular değişir. Örneğin 55. aminoasit lösin yerine prolin geçtiğinde hastalık erken başlar ve çok hızlı ilerler. 111. aminoasit lösin yerine metionin geçtiğinde ise hastada ciddi kardiyopati görülür.

2.1.2.3.B. AApo AI: Otozomal dominant geçer. Apolipoprotein AI ve varyantları birikir. Periferik nöropati görülür, bunun dışındaki klinik bulgular transthyretin varyantları ile oluşan herediter amiloidozların klinik bulgularıyla aynıdır. Ayrıca hastalarda renal yetmezlik görülür, fakat nörolojik semptomlar yoktur.

2.1.2.3.C. AGel: Gelsolin, kalsiyum bağlayan proteindir ve aktin filamentini bağlar. Gelsolinin 2 ayrı yerindeki gen mutasyonu sonucu hastalık oluşur. Kan damarlarında ve bazal membranda amiloid proteini birikir. Korneal distrofi ve kraniyal nöropatiyi takiben periferik nöropati, distrofik deri değişiklikleri ve diğer organ tutulumları görülür.

2.1.2.3.D. ALys: Nöropatik olmayan herediter amiloidozdur. İngiliz ailelerinde tanımlanmıştır. Biriken protein lizozimdir. İki ayrı noktada mutasyon mevcuttur.

2.1.2.3.E. AFib: Nöropatik olmayan herediter amiloidozdur. Fibrinojen A α zincirlerinde mutasyonlu renal amiloidozlu aileler tariflenmiştir.

2.1.2.3.F. A β 2M: Uzun süreli hemodiyaliz yapılan ve özellikle kuprofan membran kullanımı sonucu kronik böbrek yetmezlikli hastaların kas ve iskelet sisteminde beta 2 mikroglobülin (β 2M) amiloid fibril proteini depolanmaktadır.

2.1.2.4. Lokalize veya organa sınırlı amiloidoz: Sistemik amiloidozda; amiloid proteini kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem veya lenf nodu, dalak, karaciğer, böbrek, adrenaller yerine, sadece pankreas, kalp beyin gibi tek bir organda depolanabilir.

2.1.2.4.A. Polipeptid yapıdaki hormon birikimine bağlı olan amiloidozlar: Bazı doku ve tümörlerden salınan polipeptid yapıli hormonların birikimiyle amiloidoz oluşabilir.

Tiroid medüller karsinomlarının yaklaşık % 40'ında lokal olarak amiloid madde birikimi saptanmıştır. Burada biriken prokalsitonin ve kalsitonin, tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından salınmaktadır.

İslet amiloid polipeptit (amilin) : Tip II diyabetes mellitus, endokrin tümörlerde, insülinomada birikmektedir. Pankreas β hücreleri tarafından insülin ile birlikte salınır. Bazı diyabetik bireylerde devamlı insülin enjeksiyonu sonucu oluşan derialtı nodüllerde de birikime rastlanılmıştır.

Senil kardiyak amiloidoz: 80 yaşından sonra kişilerin % 80'inde kalpte sarkolemmada, atrial natriüretik faktör kaynaklı amiloid birikmektedir.

2.1.2.4.B. Alzheimer hastalığı ile birlikte görülen amiloidoz: Alzheimer hastalığında karakteristik üç lezyon vardır: Senil veya nörotik plaklar, nörofibriler yumaklar ve vasküler lezyonlar. Alzheimer hastalığında ve Down sendromunda, beyinde amiloid protein (A β) birikmektedir. 21. kromozomda lokalize gen tarafından yapılan A β proteini, serebral damarlardan ve serebral plaktan izole edilen vasküler amiloid proteinidir. A β

proteini 4200 aminoasit içeren bir polipeptittir. Bu β protein yapısındaki A β proteini, farklı dokulardaki daha büyük bir proteinin parçasıdır. Nitekim A β prekürsörü timus, kas ve kalp dokusunda gösterilmiştir (1,8).

2.1.2.4.C. Prion protein birikimi ile birlikte olan amiloidoz: Prion proteini; spongiform ensefalopati geçirenlerde ve bir grub nörodejeneratif hastalık ile birlikte oluşan tek enfeksiyöz amiloid proteindir. İnsanlarda Creutzfeldt - Jakob hastalığında, Gerstmann - Straussler sendromunda ve fatal familyal insomnia'da görülür. Hayvanlarda, spongiform ensefalopati (deli dana hastalığı) sonrası görülür. Spongiform ensefalopati sonrası görülen PrPSc proteinin spesifik formu konakçıda kodlanan PrP proteindir. Bu iki protein farklıdır. Çünkü PrP proteini, çözünmez yapıda ve proteolitik enzimlere dirençlidir.

APrP; A β ve ATTR ile benzerdir. Familyal ve sporadik formda oluşur. Familyal formu, erken ve hızlı başlangıçlıdır ve fibril formasyonu mutant proteinlerce oluşturulur. Sporadik vakalarda ise yavaş ilerler ve normal prekürsör proteinlerce oluşur.

2.1.3. AMİLOİDOZDA KLİNİK ÖZELLİKLER

Yaş ve Cinsiyet: AL amiloidoz daha çok erkeklerde görülmektedir. Ortalama teşhis yaşı 65'tir. Hastaların % 99'u 40 yaşın üstündedir. Ancak çok nadiren çocuklarda da AL görülebilir. AA amiloidozlar için bu şekilde bir yaş grubu ve cinsiyet belirtmek mümkün değildir (4,5).

Semptomlar: Kilo kaybı ve halsizlik en sık görülen başlangıç semptomlarıdır. Hastaların yaklaşık % 20'sinde 10 kg'dan fazla bir kilo kaybı vardır. Bunun dışında purpura, retroorbital kanama, ağır kanamalar, baş dönmeleri, senkoplar başlangıç semptomları olarak görülebilir (4,5).

Fizik Muayene Bulguları: Hastaların 1/3'ünde karaciğer palpe edilir. Yaklaşık % 12'sinde karaciğer 5 cm'den daha büyük olmak üzere kosta altında palpe edilir. Splenomegali yaklaşık % 4-5 hastada bulunabilir. Primer amiloidozda; makroglossi hastaların % 7-22'sinde bildirilmektedir. Dil büyük ve oldukça damarlı görünümündedir. Primer amiloidozda gros kanama hastaların % 8 'de bildirilmektedir. Purpura yüz ve boyunda genellikle üst göz kapakları ve orbita çevresinde görülmektedir. Özellikle primer amiloidozda periferik nöropatiye bağlı his kusurları ve karpal tünel sendromu tespit edilebilir (4,5).

Günümüzde bazı belirli semptom ve fizik muayene bulgularının tesbiti halinde sistemik amiloidozun düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Tablo II) (1).

2.1.4. AMİLOİDOZDA ORGAN TUTULUMLARI

Tiplere göre organ ve doku tutulumu farklılıklar gösterebilir. Primer amiloidozda kalp, gastrointestinal sistem (GIS), solunum sistemi, deri, dil, sinir tutulumları daha sıktır. Sekonder amiloidozda ise böbrek, karaciğer, dalak, lenf nodu, adrenaller başta olmak üzere tüm organlar tutulabilir. Ancak bu bilgilerin primer ve sekonder amiloidoz ayırıcı tanısında bir anlamı yoktur (5).

2.1.4.1. Amiloidozda Gastrointestinal Sistem Tutulumu: Tüm sistemik amiloidoz tiplerinde GIS tutulumu oldukça sık görülür. Gastrointestinal sistemin direkt tutulumu veya otonom sinir sistemi infiltrasyonu sonucu semptomlar oluşur. Hastalarda obstrüksiyon, malabsorbsiyon, ülserasyon, kanama, protein kaybı ve ishal görülür (1). Özellikle özafagus, mide ve kalın barsaklarda ciddi kanamalar oluşabilir. Yalnızca perivasküler depolanma olabilir veya irregüler diffüz şekilde submukozada, muskularis mukozada ve subserozada depolanma olabilir. Safra kesesi, pankreas tutulumu da olabilir (2).

Tablo II. Sistemik amiloidozda klinik bulgular

Hastalık	Semptomlar
AL (primer)	İdrar ve serumda monoklonal Ig artışına ilave olarak; -Açıklanamayan nefrotik sendrom -Hepatomegali -Karpal tünel sendromu -Makroglossi -Malabsorbsiyon ya da izah edilemeyen ishal veya kabızlık -Periferik nöropati -Kardiyomiyopati
AA (sekonder)	Kronik enfeksiyon (Osteomiyelit, tüberküloz) veya kronik inflamasyona (Romatoid artrit, granülomatoz ileit) ilave olarak: -Proteinüri -Hepatomegali -Açıklanamayan gastrointestinal hastalık
Hereditör amiloidoz	Ailede nöropati hikayesine ilave olarak; -Erken sensorimotor bozukluk -Vitreus opasitesi -Otonom sinir sistemi semptomları -Kardiyovasküler hastalık -Gastrointestinal hastalık

Dil: Dil tulumu primer amiloidoz için karakteristiktir. Multipl miyeloma eşlik eder. Dilde nodüler amiloid birikimine bağlı olarak makroglossi görülür. Dilin damarlanması artmıştır. Küçük travmalarda bile çok uzun süre durdurulamayan kanamalar olabilir (5).

Oral kavite: Rekürrent hemorajik büllere, ağız tavanında şişme veya dil ve bukkal mukozada papüler lezyonlara neden olabilir.

Özafagus: Başlangıç semptomu olarak disfaji görülebilir. Alt özafagus sfinkteri üzerinde akalazyanın etkilerini taklit edebilir. Primer amiloidozlu vakalarda sfinkter tonusunda artma ve yutma sonrası gevşemede bozukluk bildirilmiştir (9).

Mide: Midede endoskopik olarak mukozal kıvrımlarda belirginleşme, mukozal kanama ve frajilite, sarımsı beyaz nodüler lezyonlar gösterilmiştir. Ultrasonografiyle antrumda submukozal kitle, antrum duvarında sirküler kalınlaşma, antral stenoz tesbit edilebileceği bildirilmiştir (7,10).

Duedonum: Endoskopik olarak ince granüler görünüm, erozyonlar, ülserasyonlar, mukozal frajilite veya polipoid çıkıntılar tespit edilebilir. Endoskopik ve histolojik tanıda en diagnostik bulgular duodenuma aittir (7).

İnce barsak: Motor aktivitede azalma, Treitz ligamentinde kitleye bağlı parsiyel obstrüksiyon, psödoobstrüksiyon, otonom nöropatiye bağlı ishal, nadiren intestinal perforasyon ve malabsorbsiyon görülebilir (4,11,12). Primer amiloidoza bağlı ince barsak tutulumu ile lenfoma, tüberküloz, granülamatöz enterite ait bulgular ayırıcı tanıda sorun çıkarabilir.

Kalın barsak: Kolorektal kanama, ishal veya rektal mukoza prolapsusu görülür. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile karışabilir (13,14).

Karaciğer: Transthyretin tip amiloidoz hariç diğer amiloidozlarda erken veya geç safhalarda karaciğer tutulumu görülür. Hastaların 1/3'ünde karaciğer ele gelir. Dev bir karaciğer amiloidozun ilk bulgusu olabilir. Hepatik fonksiyonlar normal ya da hafif yüksektir. İlerlemiş vakalarda intrahepatik kolestaza bağlı sarılık gelişebilir. AL amiloidozlu % 5 hastada intrahepatik kolestaza rastlanmıştır (1). Portal HT'a bağlı özafagus varis kanaması görülebilir. Hepatik arter duvarında amiloid toplanması nedeniyle kalınlaşma sekonder amiloidoz için, stromal tutulum ise primer amiloidoz için tipiktir. Ayrıca amiloidozda spontan karaciğer rüptürlerine de rastlanılmaktadır (1,4,5,15,16,17).

AL hepatik amiloidoza genellikle nefrotik sendrom ve konjestif kalp yetmezliği eşlik eder, bu nedenle prognoz kötüdür. Yapılan bir çalışmada karaciğer tutulumu olan 80 AL amiloidozlu hastada ortalama yaşam süresi 9 ay olarak tesbit edilmiştir (1).

Dalak: Sıklıkla perifoliküler bölgeye yerleşir. Daha az olarak sinüzoid duvarlarına ve foliküller arası boşluğa yerleşir. Çoğunlukla orta büyüklükte bir splenomegali vardır. Hastalarda karakteristik olarak lökopeni ve anemi görülmez (1,4,16).

2.1.4.2. Amiloidozda Endokrin Sistem Tutulumu: Tiroid medüller karsinomunda lokal olarak amiloid depolandığı gibi başta tiroid olmak üzere adrenal, hipofiz ve pankreasta da diffüz olarak tutulum olmaktadır. Amiloidoz erken safhada endokrin organ yetmezliğine yol açmazken hastalığın geç dönemlerinde organlarda yoğun amiloid infiltrasyonu sonucu endokrin fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır (18).

Tiroid: İlk tutulan endokrin organdır. Tiroid tulumunda genelde perifoliküler ve diffüz olarak amiloid depolanması mevcuttur. Çok az vakada nodüler tutulum vardır. Tiroidde amiloid tutulumu varsa ultrasonografide tiroid

bezinin ya tek lobu ya da her iki lobu genişlemiş olarak ve yüksek ekoda görülür. Ancak literatürde hipertiroidik vakalara da rastlanmıştır (19,20).

Adrenal bez: Sistemik amiloidozun son dönemlerinde adrenal bez tutulmaktadır. Özellikle Synachten ile yapılan ACTH stimülasyon testi ile subklinik adrenal yetmezliği saptamak mümkün olmaktadır. Yapılan bir çalışmada; 15 renal amiloidozlu hastanın Synachten testi ile yedisinde (% 48) adrenal yetmezlik saptanmıştır (21). Amiloidozlu hastalarda; adrenal yetmezliğe bağlı olarak Addison krizi ve ölüm görülebilir. Bu amaçla hastalara steroid replasmanı gerekebilir. Postmortem çalışmalarda; amiloidozlu hastaların sürrenalinde amiloid maddesinin biriktiği gösterilmiştir (22).

Hipofiz: Son dönem amiloidozlu hastalarda parsiyel hipofiz yetmezliği veya panhipopituitarizm görülmektedir (18).

2.1.4.3. Amiloidozda Böbrek Tutulumu: Amiloidozda böbrek tutulumu oldukça sıktır ve böbrek yetmezliği en önemli ölüm sebebidir. Hastalarda orta derecede proteinüri görülür. Amiloidoz uzun sürdüğü zaman hipertansiyon olabilir. Ayrıca renal tübüler asidoz ve renal ven trombozu görülebilir. Amiloidozda renal lezyonlar kalıcıdır ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonlanır. Amiloidoz nefrotik sendrom vakalarının % 4'ünü oluşturur. Gelişmiş ülkelerde renal amiloidozun en önemli sebebi; romatoid artrit iken gelişmekte olan ülkelerde tedavi olmamış AAA vakalarıdır (23). Çocuklarda renal amiloidozun % 48 nedeni AAA'e bağlı gelişen amiloidozdur (24). Amiloid nefropatisinin dört evresi vardır (24).

1.Preklinik evre: Bu evrede amiloid bilinmeyen bir süreden beri vücutta bulunmaktadır, fakat semptom yoktur. Amiloid idrar bulguları negatif olan hastanın herhangi bir nedenle yapılan apendektomi veya rektal biyopsi materyalinde tesadüfen amiloide rastlanır.

2.Proteinürik evre: En uzun evredir ve 2-10 yıl sürer. Proteinüri önce aralıklı olarak saptanır, sonrasında giderek artar ve önemli bir miktara erişir.

3.Nefrotik evre: Proteinüri miktarı günde 20-30 grama çıkabilir, tam bir nefrotik sendrom tablosu gelişir. Bu evre 6 ay ile 5 yıl sürer. Hastalığın bu evresi proteinürinin hızla arttığı ve renal fonksiyonların hızla bozulduğu bir dönemdir. Renal ven trombozu gibi komplikasyonlar olabilir.

4.Üremik evre: 1-1,5 yıl sürer. Böbrek yetmezliği bulguları oluşur ve hipertansiyon gelişir. Proteinüri bazılarında aynı şiddetle devam eder. Sonuçta proteinüri ilk çıkışından son dönem böbrek yetmezliğine kadar geçen süre 2-13 yıldır. Çocuklarda bu süreç daha hızlı gelişir. Renal amiloidozlu hastaların % 82-90'ında proteinüri, % 65'inde nefrotik sendrom gelişir (23).

Patoloji: Klasik olarak böbrekler büyük ve soluktur. Ancak uzun süreli hipertansif olanlarda böbrekler küçülür. En erken tutulum mezangiumdadır ve dağılım düzensizdir. Sonrasında mezangionodüler ya da kapiller damar boyunca diffüz olarak tutulur. İkinci sınıflamada; glomerül yumağındaki amiloidin kapladığı alana göre yapılır. % 25 ise grade 1, % 25-75 grade 2, % 75 üzeri grade 3 olarak kabul edilir. İleri evrede tübüler atrofi gelişir (24).

2.1.4.4. Amiloidozda Kardiyak Tutulum: Amiloidozda anormal proteinin miyokard interstisiyumunda, perimiyositik bölgede toplanması sonucu sol ventrikül duvarında kalınlaşma oluşur. Sol ventrikül fonksiyonları son döneme kadar korunur. Sonrasında kardiyomegali, pulmoner ödem ve yetmezlik tabloya hakim olur. Primer amiloidoz vakalarının yarısında kardiyak tutulum vardır. Vakaların 1/4 'ünde kalp yetmezliği semptomları gelişir. Bu hastalarda beş yıllık yaşam % 10'u geçmez. Primer amiloidozu olan 11 vakada yapılan endomiyokardiyal biopsi sonucunda 10 hastada amiloid maddesi saptanmıştır (25). Amiloid AA'da ise arteriyollerin intima ve mediasında toplanır. Kalp yetmezliği gelişmez. Familial amiloidozlarda

kardiyak tutulum nadir görülür ve bulgular değişkendir, bazı ailelerde kardiyak bulgular dominant iken diğerlerinde normaldir. Senil kardiyak amiloidoz formunda kardiyak tutulum en fazla görülür. Özellikle atriumlar fokal olarak tutulabilir ama genellikle tutulum diffüzdür ve en önemli ölüm sebebidir. Hastaların elektrokardiyografisinde düşük voltaj, atrioventriküler ileti defekti ve blok görülebilir. Ekokardiyografide ise sol ventrikül duvarının ve interventriküler septumun kalınlaştığı, sol ventrikül kavitesinin küçük ve hipokinetik olduğu görülür. Perikardiyal ve endokardiyal tutulum nadirdir. Restriktif tipte kardiyomiyopati oluşur. Genelde idiyopatik restriktif kardiyomiyopatiler aritmi yapmaz ancak amiloidoza bağlı ise son dönemde aritmi yapabilir (1,25).

2.1.4.5. Amiloidozda Sinir Sistemi Tutulumu: Özellikle familial amiloid nöropatilerde; periferik nöropati, postural hipotansiyon, terleme kaybı, Adie pupili, ses kısıklığı ve sfinkter yetmezliği görülür. Finlandiya tipi hariç, diğer hereditör amiloidozlarda genellikle yaygın kranial sinir sistemi tutulumu vardır. Primer amiloidozda ve kronik hemodiyaliz (A β 2 M) amiloidozunda; karpal tünel sendromu görülür. A β amiloidozda (Alzheimer hastalığında), santral sinir sisteminde serebral plaklar ve serebral damarlarda kongofilik anjiyopati görünümü tipiktir, serebrospinal sıvıda protein miktarı artar. Hereditör amiloidoz formunda ise otonom sinir sistemine ait semptomlar, vitreus opasitesi ve karakteristik bilateral “tarak şeklinde pupil” görülebilir (1).

2.1.4.6. Amiloidozda Solunum Sistemi Tutulumu: Pulmoner amiloidoz tablo III'deki gibi sınıflandırılabilir. Özellikle primer amiloidozda; AL birikimine bağlı kanalların tıkanması ile nazal sinüsler, larinks ve trakea tutulabilir. Hastaların % 30'unda pulmoner semptomlar vardır. Akciğerde bronşlar ve alveol septaları diffüz olarak tutulur. Primer amiloidozlarda aşağı solunum yolları sıklıkla etkilenmiştir ve disproteinemi ile birlikte seyreder. Amiloidoz, bronşlarda veya pulmoner parankimde lokalize olarak depolandığı zaman akciğer malignitesine benzeyebilir. Bu vakalarda

başarılı lokal eksizyon yapıldığı zaman remisyon uzayabilir. Ayrıca plörezi ve trakeobronşit görülebilir (1,26).

Primer sistemik amiloidozda pulmoner tutulum sağ kalımı fazla etkiler gibi gözükmemektedir. Mayo Kliniklerinin serisinde ölmeden önce tanı konulan 21 hastanın ortalama sağkalım süreleri 16 ay bulunmuştur. (26). Celli ve arkadaşları, primer sistemik amiloidozla ilişkili 12 pulmoner amiloidozlu olgunun sadece 1 tanesinde pulmoner tutulumun ölüme neden olduğunu göstermişlerdir (27). Cordier ve arkadaşları ise hastaların yalnız % 10 kadarının akciğer tutulumu sonucu öldüğünü öne sürmüşlerdir (28).

Sekonder amiloidozla ilişkili pulmoner amiloidoz insidansı çok düşüktür. Mayo Kliniklerinin çalışmasında; 55 pulmoner amiloidozlu hastanın 2'sinde sekonder amiloidoz vardı. John Hopkins serisinde ise 113 sekonder amiloidozlu hastanın 1'inde sekonder amiloidozla bağlı pulmoner amiloidoz vardı. Beer ve arkadaşları da Crohn hastalıklı bir olgunun otopsisinde, akciğerdeki multipl nodüllerde AA proteini olduğunu gösterdiler (29).

Tablo III. Pulmoner Amiloidozun Sınıflandırılması

Sistemik	Primer sistemik amiloidoz Sekonder sistemik amiloidoz Ailesel sistemik amiloidoz
Lokalize amiloidoz	Noduler Trakeobronşial Senil Diffüz intertisyel Mediastinal ve hiler

2.1.4.7. Amiloidozda Hematopoetik Sistem Tutulumu: Amiloidozlarda hematolojik değişiklikler olarak; fibrinojende azalma, fibrinoliziste artma ve selektif pıhtılaşma faktörleri eksikliği görülebilir. Özellikle Faktör 10 eksikliği görülür. Amiloidozda endotelyal hasarı ile birlikte pıhtılaşma faktörleri eksikliğinden dolayı kanama eğilimi artmıştır. Splenektomi ile hastalarda Faktör 10 eksikliği giderilir ve kanama eğilimi azalır (1).

2.1.4.8. Amiloidozda Deri Tutulumu: AL amiloidoza bağlı deri tutulumu için karakteristik bulgular vardır. Diğer amiloidoz formlarında ise sadece liken amiloidozda keratin birikimi vardır. AL amiloidozlarda papüller, plaklar, özellikle aksiller, anal bölge, inguinal bölgede, yüzde, boyunda ya da mukozal bölgede toplanmıştır. Periorbital ekimoz (rakun sendromu) rapor edilmiştir. Lezyonlar nadiren kaşıntılıdır. Mukozal ve derideki lezyonlar klinik olarak aşık ar bulgu vermeyebilir, fakat deride kanama ve purpura olabilir. Primer amiloidozlu hastalarda % 55, hereditör amiloidozlu hastalarda % 11 ve sekonder amiloidozlu % 42 hastada biyopsi ile deri tutulumu saptanmıştır.

2.1.4.9. Amiloidozda Kas ve Eklem Tutulumu: Amiloidozda; sinovyal membran, sinovyal sıvı veya eklem kıkırdakı direkt olarak ve nadiren tutulur. Eklem tutulumu olan vakalar multipl miyeloma ile birlikte olan AL amiloidozlardır. Amiloid artriti; romatizmal hastalıklara benzerdir. Çünkü küçük eklemlerde simetrik tutulum, nodül, sabah sertliği ve yorgunluk görülür. Sinovyal sıvıda beyaz küre sayısı düşüktür, kristal yoktur ve mononükleer hücre hakimiyeti vardır. Osteoartritte, cerrahi spesmenlerde yapılan çalışmalarda; kıkırdak, sinovyum ve kapsülde amiloid insidansı anlamlı olarak artmıştır. Amiloid infiltrasyonu sonucu kaslarda psödomiyopati görülür. Özellikle omuz kaslarında "omuz yastığı" bulgusu tipiktir. A β ve PrP amiloidozda kaslarda inklüzyon cisimciği içinde amiloid proteini tesbit edilmiştir (1).

2.1.5. AMİLOİDOZDA TANI METODLARI

Amiloidozda kesin tanı histopatolojik olarak konur. Amiloid karakteristik boyanma özelliklerine sahiptir. En sık kullanılan spesifik boya Kongo kırmızısıdır. Hematoksilen-eozin ile ışık mikroskopunda pembe renkli görülür. Polarize ışık altında yeşil bir refle verir. Ayrıca kristal viyole ile amiloid metakromatik olarak boyanır. Amiloid protein tipini belirlemede potasyum permanganat ve immün peroksidaz boyama tekniği kullanılmaktadır (7). A β 2 M amiloid potasyum permanganata sensitif, AA, AL, AF amiloid ise rezistandır.

Amiloidoz tanısında biyopsinin yeri önemlidir. Vücudun çeşitli doku ve organlarından alınan biyopsilerin tanı değerleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo IV) (4,5,7,30).

Tablo IV. Amiloidozda biyopsilerin tanısal değeri

YER	POZİTİFLİK (%)	
	AA (Amiloid A)	AL
Duedonum	100	100
İnce barsak	100	100
Sural sinir	-	100
Böbrek	98	98
Karpal Ligament	-	95
Yağ dokusu	78	78
Karaciğer	92	92 – 98
Mide	95	85 – 95
Rektum	91	73 – 91
Gingiva	-	73 – 87
Deri	-	41 – 83
Kemik iliği	TARTIŞMA BÖLÜMÜNDE	

Biyopsi için en çok tercih edilen dokular; rektum, kemik iliği ve karın cildi yağ dokusudur. Biyopsi sonucu pozitif geldikten sonra, amiloidozun tipi tespit edilmelidir. Önerilen algoritm Şekil-1 de görülmektedir. İlk olarak klonal plazma diskrazileri araştırılmalıdır (31).

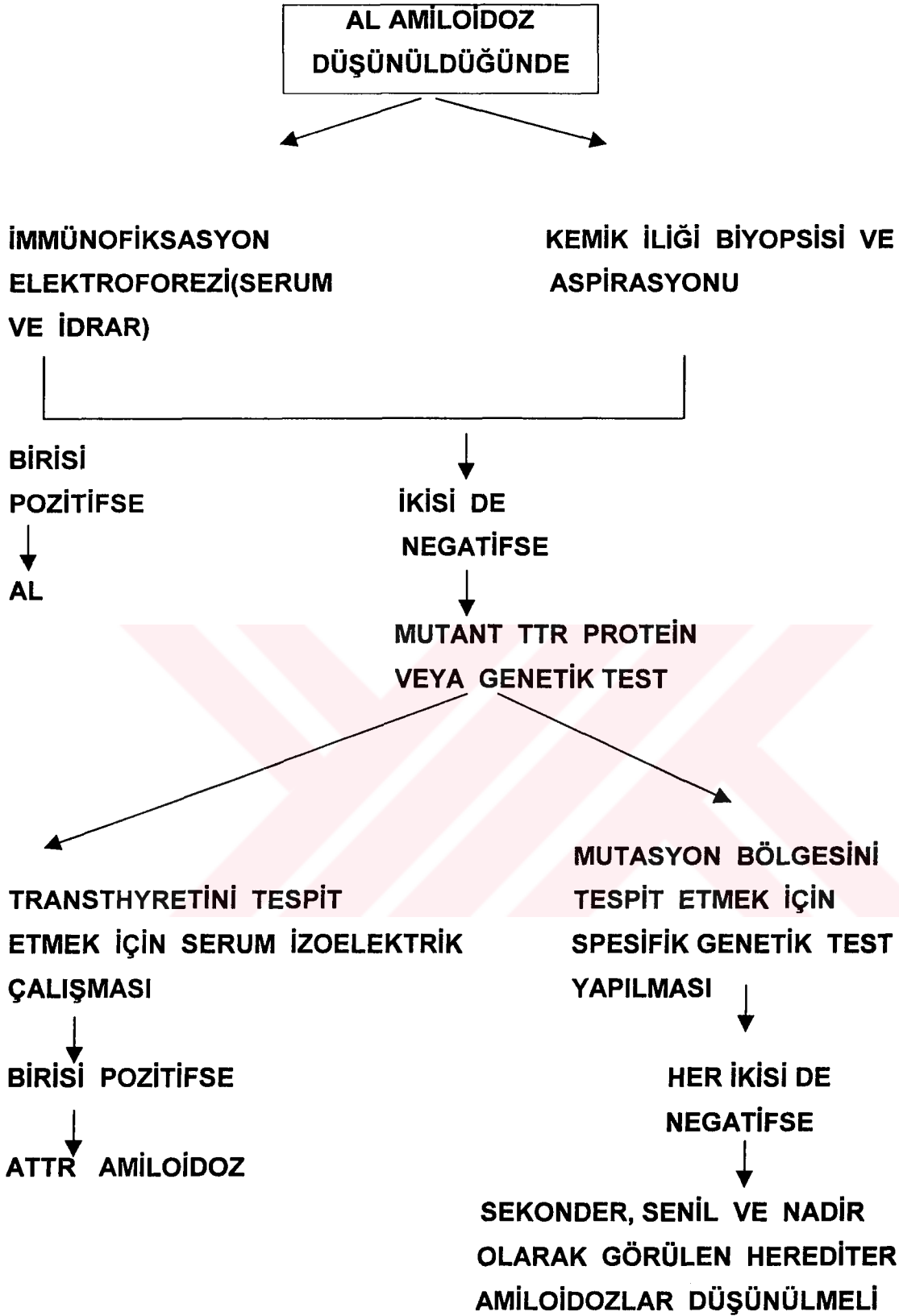
AL amiloidozlu vakaların % 90'ında, serum veya idrar immünfiksasyon elektroforezi ile monoklonal immünglobülin veya hafif zincir tespit edilebilir. Bu teknik, basit protein elektroforezinden daha spesifiktir. Monoklonal hafif zincire sahip olmayan, belirgin AL amiloidozlu olgularda tanı problemi vardır. Bu tür vakalarda plazma hücreleri, kemik iliği aspirasyonu ya da biyopsinin immünhistokimyasal boyalarla boyanması ile tespit edilir. Ya da, insan hafif zincirine karşı spesifik antikor kullanılarak tanıya gidilir. Hatta, bazı vakalarda genetik inceleme yapılabilir (31).

2.1.6. AMİLOİDOZUN TEDAVİSİ

Amiloidozda, sistemik ve bazı lokal formlar progressif ilerleyerek morbidite ve mortalite sebebi olurlar. Henüz amiloid depolanmasını çözecek spesifik ve tatmin edici bir tedavisi yoktur.

Tedavide amaç :

1. Amiloid prekürsörlerinin üretimini inhibe etmek.
2. Ekstraselüler amiloid fibril depolanmasını ve sentezini inhibe etmek.
3. Amiloid birikimlerinin lizisi ve mobilizasyonunu sağlamak.



Şekil-1:Amiloidoz tanısı için algoritm (31)

2.1.6.1. Primer Amiloidoz Tedavisi: Multipl miyeloma bağılı ise tedavide amaç; β hücre klonunu süprese etmek ve Ig hafif zincir prekürsörlerinin sentezini önlemektir. Bu amaçla; melphalan+prednisolone+kolşisin kombinasyonu uygulanmaktadır ve yaşam süresini uzatmaktadır. Melphalan + prednisolone kombinasyonunda ise; melphalan 6 mg/gün, 7 gün süreyle ve prednizolon 100 mg/gün 5 gün süreyle ayda bir uygulanmaktadır. Kyle ve arkadaşları melphalan+prednizolon tedavisi ile kolşisin tedavisini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada bu kombinasyonun daha yüksek oranda iyileşme sağladığını göstermiştir (32). Ayrıca hematopoetik kök hücre nakli umut vericidir (1). AL tip amiloidozda son zamanlarda 4 iodo - 4 deoxydoxorubicin 15-100 mg/m² kullanılmaktadır ve ilacın amiloid depolarını rezorbe ettiği gösterilmiştir (33).

2.1.7.2. Sekonder Amiloidoz Tedavisi: Sekonder amiloidozda altta yatan kronik hastalığın tedavisiyle progresyon durdurulabilir ve hatta amiloidoz gerileyebilir.

1.Kolşisin: Amyloid enhancing faktör'ü inhibe ederek amiloid birikimini önlemektedir. Sekonder amiloidozda en çok kullanılan ilaçtır. 1-2 mg/gün düşük dozda verildiğinde bile amiloidozun ilerlemesini durdurduğu ve gerilemesini sağladığı ileri sürülmektedir (34). Aralıklı veya sürekli koruyucu amaçla düşük doz verildiğinde AAA'li hastalarda proteinüri kaybolur, serum albümin düzeyi normale döner ve atak sayısı belirgin olarak azalır. Yapılan geniş çaplı bir çalışmada, kolşisinin AL amiloidozda yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Sekonder amiloidozda ise böbrek lezyonunu geri çevrilebilir (1,24,34,35).

2.Dimetil sülfoksit: Primer amiloidozda yararlı olmadığı halde, sekonder amiloidozda subjektif iyileşme ve renal fonksiyonlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Liken amiloidozda ve safra kesesi amiloidozunda faydalıdır (36).

3.Klorambusil: Juvenil RA sonucu oluşan sekonder amiloidozda kullanılır. Serum amyloid associated proteinini baskılar ve AA amiloid fibril protein sentezini inhibe eder, proteinürinin kaybolmasını ve amiloidozun gerilemesini sağlar (37).

4.Diğer: Amiloidoza bağlı dirençli ishallerde somatostatin analogları ile dramatik bir iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (4).

Seçilmiş AL amiloidoz vakalarında veya FAP'da kardiyak transplantasyon tavsiye edilmektedir. Ciddi renal yetmezliği ve azotemisi olan vakalarda, diyaliz veya renal transplantasyon ile çok iyi sonuçlar alınmaktadır, bu hastaların prognozunda anlamlı bir düzelme sağlanmaktadır (1). Ancak bazı yazarlar yaşam süresini sınırlayan böbrek dışı amiloid tutulumu olup olmadığını belirlemek için transplantasyon öncesi biyopsi ile miyokardiyal tutulumun ekarte edilmesini önermektedir (38).

Crohn hastalığında, amiloidozun kontrol altına alınmasında cerrahi rezeksiyonun endikasyonu konusunda tartişmalar vardır, çünkü bu vakalarda rezeksiyon sonrasında renal yetmezliğin hızlandığını bildiren yayınlar vardır (4).

Heredofamiliyal amiloidozda; mutant protein sentezini sağlamak amacıyla yapılan karaciğer transplantasyonunda kayda değer başarılar sağlanmıştır. Ayrıca otonom sinir sistemi fonksiyonlarında bazı düzelmeler görülmüştür (1).

Amiloidozlu hastalarda tedaviyi değerlendirmek çok zordur. Klasik testlerle intraselüler, infiltratif özellikteki amiloid maddesinin ölçülmesi mümkün değildir. Bu amaçla son zamanlarda I 131 ile işaretli insan serum amiloid P komponenti ile yapılan sintigrafik çalışmalarda amiloid depolarının vücutta dağılım ve miktarını saptamak mümkün olmaktadır (39).

2.1.7. AMİLOİDOZDA PROGNOZ VE SAĞKALIM

Primer amiloidozda ölüm nedenleri arasında % 40 ile kardiyak sebepler başta gelmekte, bunu renal bozukluklar ve infeksiyonlar izlemektedir (5). Primer amiloidozda vakaların % 50'si birinci yılın sonunda, % 25'i üçüncü yılın sonunda, % 15'i beşinci yılın sonunda yaşıyor olup, ortalama sağkalım yaklaşık 12 -14 aydır. AL ve multipl miyelomun birlikte olduğu vakalarda ise 4 -6 ay kadardır (5,13,14).

Sekonder amiloidozda renal fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak sağkalım belirgin şekilde kötü olmakla birlikte altta yatan hastalığa bağlı olarak değişmektedir. Ancak sekonder amiloidozda prognoz ve sağkalım primere oranla belirgin olarak daha iyidir (4).



3.MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışmaya 1994-2001 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde izlenmiş olan 66 amiloidoz hastası (ortalama yaş 42 yıl, 16 - 79 yıl arası, 33 erkek, 33 kadın) alındı.

Bu hastalarda saptanabilen amiloidoz nedenleri Tablo V'de gösterilmiştir.

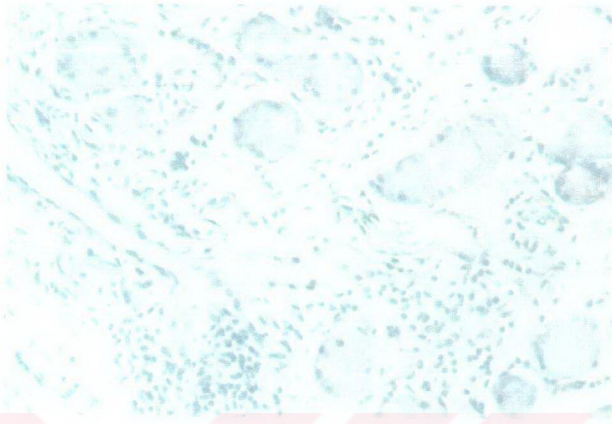
Tablo V. Altmışaltı hastada amiloidoz nedenleri

Hastalık	N	%
Tüberküloz	13	19.7
Ailevi Akdeniz Ateşi	11	16.7
Bronşiektazi	11	16.7
Romatoid Artrit	2	3
Crohn Hastalığı	1	2
Sinüs Histiositoz	1	2
Multipl Miyelom	1	2
Kronik Cilt Enfeksiyonu	1	2
Ankilozan Spondilit	1	2
Behçet Hastalığı	1	2
Bilinmiyor	23	35
Toplam	66	

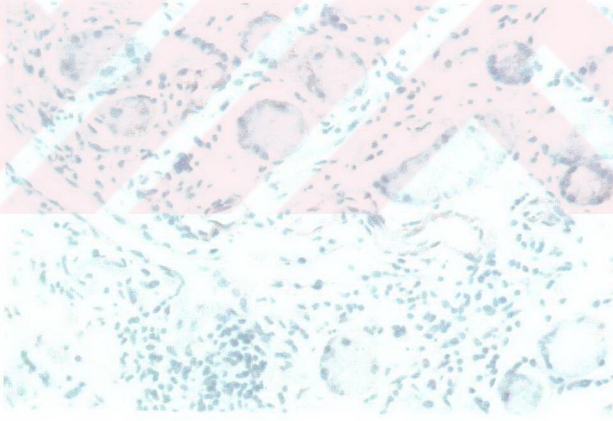
Çalışmaya alınan tüm hastalara, bilinen hastalık süresi, kullandığı ilaçlar ve tedavi şekli soruldu. Ayrıntılı bir fizik muayeneyi takiben laboratuvar tetkiklerinden; tam kan sayımı, kreatinin klirensi, idrarla protein kaybı ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisi yapılamayan hastalar çalışma dışı tutuldu. Ayrıca 19 hastada böbrek, 20 hastaya rektum biyopsisi yapıldı. 7 hastada ise başka amaçlarla alınmış karaciğer, perikard, mide, dalak, duodenum, bronş gibi dokularda amiloid birikimi saptandı. 23 hastada sadece kemik iliği biyopsisinde amiloid birikimi saptandı.

Kemik iliği biyopsisi posterior superior krista iliaca'dan Jamshidi iğnesiyle bir tek yerden alındı. Rektumdan endoskopi eşliğinde punch biyopsisi alındı. Böbrek biyopsisi ultrasonografi eşliğinde Modifiye Silverman iğnesiyle gerçekleştirildi. Alınan biyopsi örnekleri hemotoksilen eozin, kongo kırmızısı ve metilen mavisi ile incelendi (Resim 1-4) .

Kemik iliğinde amiloid birikimini etkileyen faktörleri incelemek amacıyla hastalar amiloidoza yol açan hastalıkları ve böbrek yetmezliğinin derecesine göre gruplandırıldı. Hastalar, kreatinin klirensi 10 ml/dakika'nın altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca kemik iliği biyopsisinde amiloid birikimi pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldı. Yaşın etkisini daha iyi incelemek amacıyla hastalar 30 yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki farkları incelemek amacıyla Mann Whitney U testi ve Yates düzeltilmeli khi kare testi uygulandı. P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



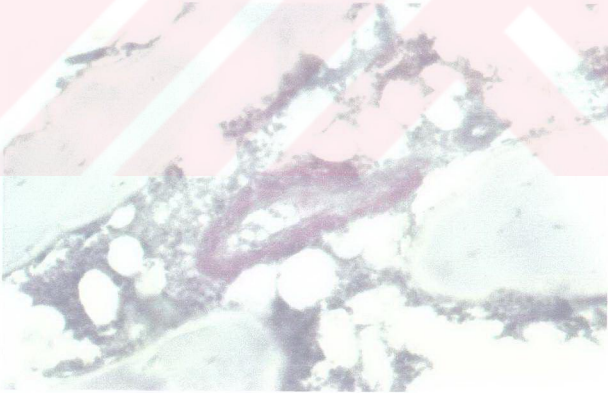
Şekil II. Böbrek dokusunda vasküler yapı duvarında, amiloid için spesifik pozitiflik Congo red×200 (polarize ışık)



Şekil III. Böbrek dokusunda vasküler yapı duvarında amiloid için spesifik pozitiflik (Congo red ×200)



Şekil IV. Rektum submukozada vasküler yapı duvarında amiloid için spesifik metakromatik boyanma (Metil Violet $\times 200$)



Şekil V. Kemik iliği, vasküler yapı duvarında amiloid için spesifik metakromatik boyanma (Metil Violet $\times 200$)

4.BULGULAR

Altmışaltı kemik iliği biyopsisinin 33' ünde (% 50) amiloid birikimi saptandı. Böbrek biyopsisi yapılmış 19 hastanın tamamında amiloid birikimi saptandı.

Amiloidoza yol açan hastalığa göre kemik iliği tutulumunun sıklığı Tablo-VI'de gösterilmiştir.

Tablo VI. Amiloidoza yol açan hastalığa göre kemik iliği tutulumu sıklığı

Hastalık	N	K.İ biyopsisinde amiloid (+) olan hasta sayısı	%
Tüberküloz	13	9	70
Ailevi Akdeniz Ateşi	11	2	18
Bronşektazi-KOAH	11	7	64
Diğer	8	4	50
Bilinmiyor	23	11	48
Toplam	66	33	50

Tüberküloz, bronşektazi ve KOAH ile ilişkili amiloidozlarda kemik iliği biyopsisinde amiloid birikimi oranı % 64-70 arasında tesbit edildi. Bu oran, AAA % 18 idi.

Kemik iliğinde amiloid birikimi pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki farklılıklar Tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII. Kemik iliğinde amiloid birikimi pozitif ve negatif olan hastalar arasındaki farklılıklar

		Amiloid(+)	Amiloid(-)	P
N		33	33	
Cinsiyet	Erkek	18	20	0.40
	Kadın	15	13	
Kreatinin Klirensi(ml/dk)	≤10	19	10	0,02
	>10	14	23	
Ortalama yaş(yıl)		46.9±2.6	38.9±2.7	0,07
Yaş (yıl)	≤ 30	5	13	0,05
	> 30	28	20	

Erkek ve kadın hastalarda kemik iliğinde amiloid birikimi arasında farklılık yoktu. Son dönem böbrek yetmezliği (Kreatinin klirensi ≤10 ml/dakika), kemik iliğinde amiloid birikimini etkileyen faktörlerden birisiydi. Kreatinin klirensi 10 ml/dakika ve altında olan 29 hastanın 19'unda (% 66) kemik iliğinde amiloid birikimi saptandı. Bu oran kreatinin klirensi 10 ml/dakikanın üzerindeki hastalarda % 38 (14/37) düşmektedir. Kemik iliğinde amiloid birikimi olan hastalarda ortalama yaş, kemik iliğinde amiloid birikimi olmayan hastaların ortalama yaşından daha fazla olmasına rağmen (46.9'a karşılık 38.9), bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yaşı 30'un üzerindeki 48 hastanın 28'inde (% 58) kemik iliğinde amiloid birikimi varken bu oran yaşı 30'un altında olanda 5/18 (% 28)'e düşmektedir (p=0.05).

Amiloidoz tanısıyla izlenen 66 hastanın 62'sinde nefrotik sendrom vardı. Üç hastada nefrotik olmayan sınırlarda proteinüri saptandı. Splenektomi ile amiloidoz saptanan 1 hastada ise proteinüri yoktu.



5.TARTIŞMA

Amiloidoz tanısı için en sık kullanılan ve en duyarlı dokular rektum ve böbrektir. Ancak böbrek ve rektum biyopsisinin yapılmasında bazen sorunlar olabilir. Böbrek biyopsisinin en ciddi komplikasyonlarından birisi kanamadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğu veya trombosit-damar duvarı etkileşim bozukluğu gibi nedenlerle kanama eğilimi vardır. Çalışmamızda hastaların önemli bir kısmında böbrek yetmezliği vardı. Rektal biyopsi, amiloidoz tanısında kullanılan oldukça duyarlı bir tanı yöntemidir. Amiloidoz tanısında klinisyenlerce yapılacak ilk tanısal girişim önceleri rektal biyopsi olarak kabul edilmektedir. Çok az komplikasyonlu olmasının yanısıra % 73-91 oranında pozitiflik vermesi, diğer endoskopik biyopsilere göre daha kolay olması klinisyenlerin bu seçiminde en önemli nedenleri oluşturmaktadır. Tada ve ark.'ın 1990'da yaptıkları 29'unu sekonder amiloidozlu vaka 20'si romatoid artrit, 3'ü Crohn hastalığı, birer multipl miyozit, Still hastalığı, ankilozan spondilit, akciğer tüberkülozu, Chediak-Higashi sendromu, sınıflandırılmayan bağırsak ülseri ve sekiz primer amiloidozun oluşturduğu 37 vakalık seride; rektal biyopsiyle amiloidoz pozitifliği % 89 olarak bulunmuştur (7). Mayo kliniklerinin 1983'de yayınlanan 229 primer amiloidoz serisinde ise bu oran % 73 olarak bulunmuştur (5).

Rektal biyopsi yapılması için endoskopik işlem gereklidir ve endoskopi deneyimi olan bir hekime ihtiyaç vardır; bu durum pratik zorluklara yol açabilir. Ayrıca rektal biyopsi hasta için rahatsızlıklara yol açabilen bir tanı yöntemidir. Rektal biyopsi ile amiloid birikiminin gösterilmesi için alınan biyopsi örneği submukozayı içermelidir. Rektal biyopsinin iyi bilinen komplikasyonlarından bir tanesi de böbrek biyopsisinde olduğu gibi kanama ve bakteriyemidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kanama riski artmıştır. Rektal biyopsi yapılması için hastanın uygun pozisyonda bir süre yatması gerekir. Solunum sıkıntısı olan bir hastanın rektal biyopsi için uygun pozisyon alması her zaman mümkün değildir. Çalışmamızda 11 hastada amiloidoz nedeni kronik akciğer hastalığıdır.

Amiloidoz tanısında kullanılabilecek diğer dokular cilt, abdominal yağ dokusu, kemik iliği, karaciğer, kalp, gastrointestinal sistem, kemik, seröz membranlar, meme, tiroid gibi dokulardır (40). Ayrıca amiloidozlu hastalarda kanamaya eğilim olması böbrek, rektum biyopsilerinde kanama riskini arttırmaktadır (41,42).

Yamada ve ark. 1985'te yaptıkları çalışmayla mide biyopsisi ile % 85 oranında amiloidoz tanısının konulabildiğini bildirmiştir (10). Tada ve ark. ise 1990'da yaptıkları ve çoğunluğunu sekonder amiloidozlu vakaların oluşturduğu çalışmada % 72 oranında özefagus, % 95 oranında mide, % 100 oranında duodenum biyopsisi pozitifliğini rapor etmiştir (11). Mayo klinikleri'nin 1983'te yayınlanan 229 primer amiloidozlu serisinde ise duodenum biyopsisinin pozitiflik oranı yine % 100 olarak rapor edilmiştir (5).

Abdominal yağ dokusu ile amiloidoz tanı olasılığı % 60-85'tir ve amiloidoz tanısında kullanılabilecek alternatif bir tanı yöntemidir (43).

Kemik iliği biyopsisinin amiloidoz tanısındaki değeri birçok çalışmada incelenmiştir (44,45). Bu çalışmaların çoğu 1960'lı yıllara aittir ve son yıllarda bu konuda yapılan çalışma sayısı sınırlıdır.

Mayo kliniğinde amiloidoz şüphesi olan hastalarda yapılan işlem aynı anda cilt altı yağ aspirasyonu ve kemik iliği biyopsisidir (46). Cilt altı yağ aspirasyonu hekim dışı sağlık personeli tarafından da uygulanabilen ve risksiz bir işlemdir (47). 24 saat içinde sonuç alınabilir. Hastaların % 70-80'inde ise pozitifdir. Kemik iliği biyopsisi ile hastaların yaklaşık yarısında amiloid fibrilleri gösterilebilir. Bu çalışmalar daha çok AL tipi amiloidli hastalarla yapılmıştır. Kemik iliği biyopsisi ile AL tipi amiloidozla ilişkili plazma hücre artışı ile karakterize multipl miyelom tanısı da mümkündür.

Gertz ve arkadaşlarının (47,48) yaptıkları bir çalışmada primer amiloidozlu hastaların % 87'sinde kemik iliği ve/veya cilt altı yağ aspirasyonunda amiloid birikimi gösterilmiştir (Tablo VIII).

Tablo VIII. Primer Amiloidozlu Hastalarda Noninvaziv Biyopsiler

Bulgu	Hasta (%)
Yağ aspirasyonu (+) Kl biyopsisi (+)	55
Yağ aspirasyonu (+) Kl biyopsisi (-)	22
Yağ aspirasyonu (-) Kl biyopsisi (+)	10
Yağ aspirasyonu (-) Kl biyopsisi (-)	13

Sekonder amiloidozda kemik iliği biyopsisinin tanısal değeri hakkındaki bilgi sınırlıdır. Gertz ve Kyle (49) 1956-1989 yılları arasında AA tipi amiloidoz tanısı almış 64 hastayı incelemişler ve bu hastalarda böbrek, mide, rektum, yağ ve kemik iliği biyopsilerinde amiloid birikimini sırası ile % 100, % 94, % 82, % 59 ve % 46 olarak bulmuşlardır. Bu hastalarda sekonder amiloidoz nedenleri romatolojik hastalık (n=42) , infeksiyon hastalıkları (n=11), inflamatuvar bağırsak hastalığı (n=6) ve diğer nedenlerdir (n=5).

Ülkemizde amiloidoz nedenleri ve sekonder amiloidoza yol açan hastalıklar Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerine kıyasla farklılık göstermektedir. Bu ülkelerde primer amiloidoza sık rastlanılmakta ve sekonder amiloidoza yol açan hastalıklar arasında ise romatolojik hastalıklar ön plana çıkmaktadır (50). Ülkemizde ise Ailevi Akdeniz Ateşi, kronik akciğer hastalığı ve tüberküloz gibi sorunlar ön plana çıkmaktadır.

Tuğlular ve arkadaşlarının 1999 yılında ülkemizde gerçekleştirdikleri 11 merkez ve 297 hasta içeren seride amiloidoza yol açan hastalıkların oranları şunlardır: AAA (% 60.4), inflamatuvar artrit (% 8.2), tüberküloz (% 6.8) ve bronşektazi –kronik akciğer hastalığı (% 5.8), değişik infeksiyon hastalıkları

(% 2.7) idi (51). Aynı çalışmada primer amiloidoz oranı ise % 4.8 olarak saptanmıştır. Yine 1999 yılında Paydaş tarafından Adana' da yapılan 59 hastalık bir çalışmada sekonder amiloidoz nedenleri aşağıdadır; AAA 18 (% 30.5) , Tüberküloz 12 (% 20.3), Osteomyelit 8 (% 13.6), Bronşektazi 9 (% 15.3), Romatolojik hastalıklar 4 (% 6.4); Castleman hastalığı 1 (% 1.6) ve nedeni bilinmeyen 7 (% 11.9) (52).

Ülkemizde sekonder amiloidoz nedenleri arasında ön plana çıkan Ailevi Akdeniz Ateşi, tüberküloz ve bronşektazi-kronik akciğer hastalığı ile ilişkili amiloidozlarda kemik iliği biyopsisinin tanısal değeri konusundaki bilgiler de oldukça sınırlıdır.

Sungur ve arkadaşları 1993 yılında 39 AAA ile ilişkili AA tipi amiloidoz vakasını incelemişler ve 31 hastada (% 79.5) kemik iliği biyopsisinde damarlar etrafında amiloid birikimini göstermişlerdir. Bu çalışmada daha önce amiloid olduğu bilinmeyen 14 hastaya ilk biyopsi olarak kemik iliği biyopsisi yapılmış ve 11 tanesinde (% 78.6) amiloid birikimi saptanmıştır. Sungur ve arkadaşları AAA ile ilişkili böbrek hastalığında amiloidoz tanısı için kemik iliği biyopsisinin yapılmasını önermişlerdir (53).

Büyükberber'in yaptığı çalışmada; 1992-1997 yılları arasında 20 Ailevi Akdeniz Ateşine bağlı (13 kadın, 7 erkek, ortalama yaş 32 ± 13), 13 AAA dışı kronik hastalıklara bağlı sekonder amiloidozlu (9 erkek, 4 kadın, yaş ortalaması 53 ± 14) toplam 33 vakada; rektum, duodenum ve kemik iliği biyopsiler yapılarak karşılaştırılmış. AAA 'ne bağlı sekonder amiloidozda; amiloid rektum biyopsisinde % 85.0, duodenum biyopsisinde % 90.0, kemik iliği biyopsisinde % 65.0 pozitif bulunmuş. AAA dışı sekonder amiloidoz grubunda ise; amiloid rektum biyopsisinde % 92.3, duodenum biyopsisinde % 100 ve kemik iliği biyopsisinde % 30.8 pozitif bulunmuş. Bu çalışmada özellikle AAA'ne sekonder amiloidoz grubunda kemik iliği tutulumu anlamlı oranda (% 65) yüksek bulunurken, tüberküloz ve diğer hastalıklara sekonder amiloidoz grubunda kemik iliği tutulumu belirgin

düşük bulunmuştur (% 30.8). Her iki grup sekonder amiloidozda rektum ve duodenum biyopsileri benzer ve oldukça yüksek oranda pozitif bulunmuştur (50).

Bizim çalışmamızda ise hastaların % 50'sinde kemik iliğinde amiloidoz birikimi saptanmıştır. Altta yatan hastalığa göre kemik iliğinde amiloid birikimi incelendiğinde Sungur ve Büyükberber'in çalışmalarına göre farklılıklar dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda AAA ile ilişkili amiloidozda kemik iliğinde amiloid birikimi % 18'dir. Yine bizim çalışmamızda bronşektazi -tüberküloz-kronik akciğer hastalığı ile ilişkili amiloidozda ise kemik iliğinde amiloid birikimi % 64-70 oranında saptanmıştır. Bu farklılıkların nedeni bilinmemektedir. Her 3 çalışmada da vaka sayısının sınırlı olması bu farklılığa yol açabilir.

Bildiğimiz kadarı ile kemik iliğinde amiloid birikimi ile son dönem böbrek yetmezliği arasındaki ilişki daha önce incelenmemiştir. Amiloidoza yol açan neden ne olursa olsun kreatinin klirensi 10 ml/dakika'nın altındaki hastaların % 66' sında kemik iliğinde amiloid birikimi saptanmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalardaki kanama riski göz önüne alındığında kemik iliği biyopsisi, böbrek veya rektum biyopsisine tercih edilebilir. Kemik iliği biyopsisinin amiloidoz tanısı için yetersiz olduğu durumlarda başka dokulardan biyopsi alınabilir.

Sonuç olarak amiloidoz tanısında kemik iliği biyopsisinin tanısal değeri rektum ve böbrek biyopsileri kadar yüksek olmamakla birlikte, seçilmiş hastalarda öncelikle kemik iliği biyopsisi tercih edilebilir.

6. SONUÇLAR

Amiloidoz tanısında kemik iliği biyopsisinin tanısal değerini belirlemeyi amaçladığımız bu çalışmamızda şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Çalışmamızda 66 hastanın 33'ünde (% 50) kemik iliğinde amiloidoz saptanmıştır.
2. Sekonder amiloidoz sebepleri arasında günümüzde gelişmiş ülkelerde romatoid artrit ilk sırada yer alırken, ülkemizde Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)'ne ve tüberküloza bağlı amiloidoz hala önemini sürdürmektedir. Çalışmamızdaki 66 hastada; 13'ünde tüberküloz, 11'inde AAA, 11'inde bronşektazi-KOAH, 8'inde diğer nedenler, 23'ünde etiyoloji saptanamamıştır.
3. Tüberküloz, bronşektazi-KOAH ile ilişkili amiloidozlarda kemik iliği biyopsisinde amiloid birikimi % 64-70 arasında tespit edildi.
4. Bizim çalışmamızda AAA ile ilişkili amiloidozda kemik iliğinde amiloid birikimi % 18'dir. Bu değerle literatürdeki sonuçlar arasındaki farklılık çalışmalara alınan vaka sayılarının sınırlı olmasına bağlı olabilir.
5. Amiloidoza yol açan neden ne olursa olsun kreatinin klirensi 10 ml/dakika'nın altındaki hastaların % 66'sında kemik iliğinde amiloid birikimi saptanmıştır. Bu oran kreatinin klirensi 10 ml/dakika'nın üstündeki hastalarda % 38'e düşmektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kanama riski göz önüne alındığında kemik iliği biyopsisi, böbrek veya rektum biyopsisine tercih edilebilir.
6. Kemik iliğinde amiloid birikimi olan hastalarda ortalama yaş, kemik iliğinde amiloid birikimi olmayan hastaların ortalama yaşından daha fazla olmasına rağmen (46.9'a karşılık 38.9), bu istatistiksel olarak anlamlı değildir.
7. Yaşı 30'un üzerindeki 48 hastanın 28'inde (% 58) kemik iliğinde amiloid birikimi varken bu oran yaşı 30'un altında olanda 5/18 (% 28)'e düşmektedir ($p=0.05$).

8. Erkek ve kadın hastalarda kemik iliğinde amiloid birikimi arasında farklılık yoktu.
9. Amiloidoz tanısında kemik iliği biyopsisinin tanısal değeri rektum ve böbrek biyopsileri kadar yüksek olmamakla birlikte, seçilmiş hastalarda öncelikle kemik iliği biyopsisi tercih edilebilir.



7-KAYNAKLAR

1. Jean D Sipe, Alan S Cohen. Amyloidosis. Fauci S, Braunwald E, Isselbacher K. (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. Vol:2, 1998; 1856-1860
2. Robbins SL, Kumar V. Amyloidosis. In: Robbins SL, Kumar V (eds). Basic Pathology, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia 1987; 214-21
3. Akpolat İ, Barış Y.S, Gümüş T, Ensari A, Akpolat T, Erkan L, Kandemir B. Tüberküloz, böbrek yetmezliği ve kemik iliğinde amiloidoz (olgu bildirimi): O.M.Ü TIP dergisi 1997;14(1):59-61
4. Büyükberber S, Dumlu Ş, Örmeci N. Amiloidoz ve gastrointestinal sistem tutulumu. T Klin Tıp Bilimleri 1992;12:346-354
5. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL): Cilnical and labaratory features of 229 cases. Mayo Clin Proc 1983; 58: 665-681.
6. Benson MD. Amyloidosis. In: Scriver CR, Beaudet LA, Sly WS, Walle D (eds). The metabolic and moleculer bases of inherited disease. 7th ed. Newyork. 1995;4159-83
7. Tada S, Lida M, Iwashita A, et al. Endoscopic and biyopsy findings of the upper digestive tact in patients with amyloidosis. Gastrointest Endosc 1990;36:10-14
8. Brian H. Alzheimer's disease: Progress in molecular pathology. Nature 1987;325:658-659
9. Lefkowits JR, Brand DL. Amyloidosis mimics achalasia's effect on lower esophageal sphincter. Dig Dis Sci 1989; 34: 630-635
10. Yamada M, Hatayakema S, Tsukagashi H. Gastrointestinal amyloid deposition in AL and AA amyloidosis. Diagnostic value of gastric biopsy. Hum Pathol 1985;16: 1206-1211
11. Shinoda T, Komatsu M, Aizawa T, et al. Intestinal pseudo-obstruction due to dialysis amyloidosis. Clin Nephrol 1989; 32:284-289
12. Kahn E, Markowitz J, Simpser E. Amyloidosis in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989; 8:447-453
13. Sanchez G JA, Molinero R M, Sayans I D, et al. Colonic perforation by amyloidosis Dis Colon Rectum 1989; 32: 437-440
14. Dey C, Duvaisin B. CT findings in primary amyloidosis of the colon. J Comput Assist Tomogr 1989; 13: 1094-1095

15. Ades CJ, Strutton GM, Walker NI. Spontaneous rupture of the liver associated with amyloidosis. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 85-87
16. Bose S, Kapila K, Verma K. Amyloidosis of the liver diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1989; 33: 935-936
17. Iwata T, Hoshii Y, Kawano H, et al. Hepatic amyloidosis in Japan: Histological and morphometric analysis based on amyloid proteins. *Hum Pathol* 1995; 26: 1148-1153
18. Reshaid KA, Hakim AA, Seşhadri MS. Endocrine abnormalities in patients with amyloidosis. *Ren Fail* 1994; 16: 725-730
19. Reshaid KA, Tamami M. Amyloidosis of the thyroid gland: Role of ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 725-730
20. Rich MW. Hypothyroidism in association with systemic amyloidosis. *Head Neck* 1995; 17: 343-345
21. N Arık, Taşdemir I, Karaarslan Y, et al. Subclinic adrenocortical insufficiency in renal amyloidosis. *Nephron* 1990; 56: 246-248
22. Danby P, Harris KPG, Williams B, et al. Adrenal dysfunction in patients with renal amyloid. *Q J Med* 1990; 76: 915-922
23. Tınaztepe K. Renal amyloidosis in childhood. An overview of the topic with 25 years experience. *Turk J Pediatr* 1995; 37: 357-373
24. Zemer D, Livneh A, Pras M, et al. The kidney in familial Mediterranean fever. *Nephrologie* 1993; 102: 187-197
25. Arbustini E, Merlini G. Cardiac immunocyte-derived (AL) amyloidosis: an endomyocardial biopsy study in 11 patients. *Am Heart J* 1995; 130: 528-536
26. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis: The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med* 1996; 124: 407-413
27. Celli BR, Rubinow A, Cohen AS, et al. Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis. *Chest* 1978; 74: 543-547
28. Cordier JF, Loire R, Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in series of 21 patients. *Chest* 1986; 90: 827-831
29. Beer TW, Edwards CW. Pulmonary nodules due to reactive amyloidosis (AA) in Crohn's disease. *Thorax* 1993; 48: 1287-1288
30. Barile L, Ariza R, Muci H, et al. Tru-cut needle biopsy of subcutaneous fat in the diagnosis of secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Arch Med Res.* 1993; 24: 184-192

31. Rodney H. Falk, M.D, Raymond L.Comenzo, M.D ve Martha Skinner, M.D.
The systemic amyloidosis. N Engl J Med 1997; 337: 898-902
32. Gertz MA, Kyle RA. Response of primary hepatic amyloidosis to melphalan and prednisone. Mayo Clin Proc 1986; 61: 218-223
33. Gianni L, Gianni AM, Merlini G. New drug therapy of amyloidosis: resorption of AL-type deposits with 4 iodo-4deoxydoxorubicin. Blood 1995; 86:855-861
34. Livneh B, Zemer D, Langevitz P, et al. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. Arthritis Rheum 1993; 23: 206-214
35. Anonymous, Colchicine in amyloidosis. Lancet 1986; 2: 724-725
36. Morassi P, Massa F, Messenel E, et al.Trattamento dell'amiloidosi con dimetil sulfossida. Min Med 1989; 80: 65-70
37. Tan SY. Pepsy MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. Am J Kidney Dis 1995; 126: 267-285
38. Utaş C. Sistemik hastalıklarda böbrek tutulumu: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar S. (ed) Nefroloji el kitabı. 2. Baskı İstanbul 1999; 197-201
39. Hawkins PN. Diagnosis and monitoring of amyloidosis. Clin Rheum 1994; 8: 635-659
40. Stone MJ. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. Blood 1990; 75: 531-545
41. Robert A. Yood; MD; Martha Skinner, MD; Alan Rubinow, MD; Lilia Talarico, MD; Alan S. Cohen, MD. Bleeding Manifestations in 100 patients with amyloidosis. Jama 1983; 249: 1322-1324
42. Alan R. Mizutani MD, C.F. Ward MD. Amyloidosis associated bleeding diatheses in the surgical patient. Can J Anaesth 1990 / 37: 8 / pp 910-2
43. Duston MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years' experience. Am J Med 1987; 82 : 412-416
44. Kyle RA, Pease GL, Richmond H, Sullivan L. Bone marrow aspiration in the antemortem diagnosis of primary systemic amyloidosis. American Journal of Clinical Pathology 1966; 45: 252-257
45. Wolf BC, Kumar A, Vera JC, Neiman RS. Bone marrow morphology and immunology in systemic amyloidosis. American Journal of Clinical Pathology 1986; 86: 84-88
46. Gertz MA, MD, Lacy MQ, MD, Dispenzieri A, MD. Amyloidosis. Hematology / Oncology Clinics Of North America 1999; 13:1211-1229

47. Gertz MA, Li CY, Shirahama T, et al: Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis (immunoglobulin light chain). Arch Intern Med 1988; 148: 929
48. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA: Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol 1999; 17: 262
49. Gertz MA, Kyle RA: Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. Medicine 1991; 70: 246-256
50. Büyükberber Nuh M. Dahiliye Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi.1998
51. Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S Oner A, Utas C, Bozfakioglu S, Ataman R, Akpolat T, et al. Retrospective analysis for etiology, clinical presentation and prognosis of 291 amyloid cases in Turkey. XVth International Congress of Nephrology 1999
52. Paydas S. Report on 59 Patients with Renal Amyloidosis. International Urology and Nephrology 1999; 31 (5): 619-631
53. Sungur C, Sungur A, Ruacan S et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to Familial Mediternean Fever. Kidney Int 1993; 44: 834-836