

TÜRKİYE CUMHURİYETİ SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK VE EĞİTİM SORUMLUSU
Doç. Dr. Fatih Dede

SEKONDER RENAL AMİLOİDOZLU OLGULARIN ADRENAL YETMEZLİK
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uz. Dr. Serhan Pişkinpaşa

NEFROLOJİ KLİNİĞİ
YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatih Dede

ANKARA

2012

TÜRKİYE CUMHURİYETİ SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK VE EĞİTİM SORUMLUSU
Doç. Dr. Fatih Dede

SEKONDER RENAL AMİLOİDOZLU OLGULARIN ADRENAL YETMEZLİK
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uz. Dr. Serhan Pişkinpaşa

NEFROLOJİ KLİNİĞİ
YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatih Dede

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşumunda katkıları olanlara:

Nefroloji Kliniği İdari ve Eğitim Sorumlusu Sayın Doç. Dr. Fatih Dede'ye,

Üç yıl boyunca beraber çalışma fırsatını yakaladığım Sayın Prof. Dr. Ali Rıza Odabaş ve Sayın Uz. Dr. Eyüp Koç'a, her zaman verdikleri destekleri nedeniyle Uz. Dr. Hadim Akoğlu, Uz. Dr. Kemal Ağbaht, Uz. Dr. Nihal Özkayar, Uz. Dr. Didem Turgut ve Uz. Dr. Ezgi Yenigün Çoşkun'a, dinamik testleri titizlikle gerçekleştiren Serap Karaağaç nezdinde Nefroloji Kliniği hemşirelerine ve diğer tüm emeği geçenlere,

Ve sevgili aileme,

ÖZET

Pişkinpaşa S. Sekonder Renal Amiloidozlu Olguların Adrenal Yetmezlik Açısından Değerlendirilmesi. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Yandal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2012.

Arka Plan: Sistemik amiloidoz, pek çok sistemi etkileyerek morbidite ve mortaliteye yol açabilen bir hastalıktır. Sekonder amiloidoz ülkemizde sistemik amiloidozun en sık nedenidir. Sistemik amiloidozda en sık organ tutulumu, proteinüri ve/veya fonksiyon bozukluğu şeklinde böbrek olarak bildirilmektedir. Amiloidozda endokrin sistem tutulumu olabildiği de bilinmektedir. Adrenal amiloid birikimi önemli mortaliteye neden olabilmesi açısından önemlidir. Adrenal bezlerde amiloid infiltrasyonu bazı görüntüleme yöntemleri ve otopsi raporlarında bildirilse de, aşık adrenal fonksiyon bozukluğu nispeten az sıklıktadır. Sistemik amiloidozlu hastalarda adrenal rezerv değerlendirmesi bu açıdan önem kazanmaktadır. Kortizol, serumda %80-90 oranında CBG (kortizol bağlayıcı globulin)'ye bağlanmaktadır. Kortizolün CBG'ye bağlanmasındaki azalma, serbest kortizol düzeyinde artışa neden olabilmektedir. Serum CBG düzeylerinin değiştiği durumlarda serbest kortizol düzeyini tahmin etmek amacıyla serbest kortizol indeksi (FCI, serum kortizol/serum CBG) kullanımı önerilmektedir. Sistemik amiloidozlu hastalarda proteinüri nedeniyle azalmış serum CBG düzeyi, adrenal rezerv değerlendirilmesinde farklı sonuçlara neden olabilir.

Amaç: Sekonder renal amiloidozlu hastalarda, adrenal rezerv değerlendirmesinde uyarılmış kortizol düzeyleri yanında serum CBG ve serbest kortizol indeksinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: 18-75 yaş arasında, sekonder renal amiloidozlu (n=20, hasta grubu) ve sağlıklı gönüllü (n=10, kontrol grubu) olgulara intravenöz 250 µg ACTH ile uyarı testi yapıldı. Sabah kortizol, CBG ve uyarılmış (ACTH injeksiyonundan 30 ve 60 dakika sonra) kortizol düzeyleri için kan örnekleri alındı. Anormal kortizol yanıtı (subklinik adrenal yetmezlik) uyarılmış kortizol düzeyinin <550 nmol/l ya da FCI <12 olması olarak kabul edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya 30 olgu (hasta grubu n=20, kontrol grubu n=10) dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaş ve cinsiyet sıklıkları benzer olarak bulundu

(sırasıyla yaş için 43.4 ± 16.4 ve 38 ± 11.4 yıl, $p=0.36$; erkek cinsiyet için %50 ve %45, $p=0.79$). Hasta grubunda serum kreatinin (1.43 ± 0.66 karşı 0.84 ± 0.15 mg/dl, $p=0.001$) ve idrar protein miktarı daha yüksek (6709 ± 4448 karşı 104.9 ± 26.5 mg/gün, $p=0.001$), tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (52.9 ± 22.5 karşı 90.3 ± 12.6 ml/dk/1.73 m², $p=0.001$) ve serum albümin daha düşük (25.7 ± 11.4 karşı 40.9 ± 1.5 g/l, $p=0.001$) bulundu. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre ortalama serum bazal kortizol (sırasıyla 272 ± 137.2 ve 355.4 ± 43.5 nmol/l, $p=0.02$), CBG (sırasıyla 18.7 ± 10.8 ve 40.4 ± 1.8 mg/dl, $p=0.001$), 30. dakika serum kortizol (sırasıyla 493.6 ± 172.9 ve 602.1 ± 87.5 nmol/l, $p=0.03$) ve 60.dakika serum kortizol (sırasıyla 583.4 ± 172.4 ve 724.1 ± 90.3 nmol/l, $p=0.007$) düzeyleri daha düşük bulundu. Hasta grubunda 7 (%35) olguda uyarılmış kortizol düzeyi <550 nmol/l olarak saptanırken, kontrol grubunda tüm olguların uyarılmış kortizol düzeyi >550 nmol/l saptandı ($p=0.033$). Hem hasta hem kontrol grubu için tüm olguların FCI değeri >12 olarak saptandı.

Tartışma: Sistemik amiloidozda proteinüri nedeniyle serum CBG düzeylerinde azalma meydana gelebilir. Sistemik amiloidozlu hastalarda azalmış serum CBG düzeyi nedeniyle, bağlı kortizol düzeyinde azalma olurken serbest kortizol düzeyinde artış meydana gelebilir. Bu hastalarda adrenal rezerv değerlendirme testlerinde, serum kortizol düzeyinin CBG'den bağımsız değerlendirilmesi ya da serbest kortizol düzeyinin ölçülmemesi yanlış pozitif sonuç değerlendirmesine neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik amiloidoz, kortizol, kortizol bağlayıcı globulin, adrenal yetmezlik

ABSTRACT

Piskinpasa S. Assesment of Adrenocortical Reserve in Patients with Secondary Renal Amyloidosis. Ankara Numune Educational and Research Hospital, Department of Nephrology, Thesis, Ankara, 2012.

Background: Systemic amyloidosis can cause morbidity and mortality with affecting various organs and systems. Secondary amyloidosis is most frequent type of systemic form in our country. Kidney is most frequently affected organ in systemic amyloidosis. Kidney involvement usually presented as proteinuria and/or impaired renal function in majority of the patient. Also, endocrine system involvement can be seen in systemic amyloidosis and it is important because of the potentiality to cause adrenal failure. Symptomatic adrenal failure is rare despite relative frequent adrenal amyloid deposition demonstrated in imaging studies or autopsy studies. Assesment of adrenocortical reserve is important to diagnosing adrenal failure in patients with systemic amyloidosis. Cortisol is bound to CBG (80–90%) in plasma. Decrease in bounded fraction to CBG can lead to increase in free cortisol levels. Free cortisol index (FCI, serum cortisol/serum CBG) is suggested to use in conditions that associated with altered serum CBG levels to predict free cortisol levels. Decreased serum CBG levels due to urine loss in case of systemic amyloidosis may lead to false positive results.

Aim: To investigate the capability (response) of adrenal glands to secrete cortisol (ACTH stimulation test) together with asesment of CBG and FCI in patients with secondary amyloidosis.

Methods: 18-75 years old patients with secondary amyloidosis (amyloid group, n=20) and healthy volunteries (control group, n=10) who fullfilled the inclusion criteria were involved. ACTH stimulation test (250 µg, intravenously) was performed. Basal cortisol, CBG, cortisol at 30th and 60th minute after ACTH stimulation were assessed. Abnormal response (subclinical adrenal failure) was regarded as stimulated cortisol levels <550 nmol/l or FCI <12.

Results: 30 cases (patient group n=20 and control group n=10) were included in the study. Mean ages and frequency of sex were similar in patient and control groups (for age 43.4±16.4 vs 38±11.4 years, p=0.36; for male sex %50 vs %45, p=0.79

respectively). Patients with secondary amyloidosis had higher serum creatinine (1.43 ± 0.66 vs 0.84 ± 0.15 mg/dl, $p=0.001$) and urine protein excretion (6709 ± 4448 vs 104.9 ± 26.5 mg/day, $p=0.001$), lower estimated glomerular filtration rate (52.9 ± 22.5 vs 90.3 ± 12.6 ml/min/1.73 m², $p=0.001$) and serum albumin (25.7 ± 11.4 vs 40.9 ± 1.5 g/l, $p=0.001$). Patients with secondary amyloidosis also had lower mean serum basal cortisol (272 ± 137.2 vs 355.4 ± 43.5 nmol/l, $p=0.02$), CBG (18.7 ± 10.8 vs 40.4 ± 1.8 mg/dl, $p=0.001$), 30th minute serum cortisol (493.6 ± 172.9 vs 602.1 ± 87.5 nmol/l, $p=0.03$) and 30th minute serum cortisol (583.4 ± 172.4 vs 724.1 ± 90.3 nmol/l, $p=0.007$) levels. Seven (35%) cases in secondary amyloid group had stimulated cortisol level <550 nmol/l, while all cases in control group had >550 nmol/l ($p=0.033$). FCI was >12 for all cases in both groups.

Discussion: Serum CBG levels can decrease in case of secondary amyloidosis due to proteinuria. In patients with secondary amyloidosis, decrease in CBG bound fraction and increase in free fraction of serum cortisol levels can be seen because of the decreased serum CBG levels. Assessment of the adrenocortical reserve in this population without considering CBG or free cortisol levels can lead to false positive results.

Keywords: Systemic amyloidosis, cortisol, corticosteroid binding globulin, adrenal failure

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AMİLOİDOZ TANIMI VE TEMEL ÖZELLİKLERİ	3
2.2. SİSTEMİK AMİLOİDOZ NEDENLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	5
2.2.1. Primer Amiloidoz- AL Amiloidoz	5
2.2.2. Sekonder Amiloidoz- AL Amiloidoz	9
2.2.3. Diğer Amiloidoz Tipleri	12
2.3. SİSTEMİK AMİLOİDOZ VE ADRENAL BEZLER	12
2.3.1. ADRENOKORTİKAL HORMONLAR VE STEROİDOGENEZ	13
2.3.1.1 Adrenokortikal Hormon Sentezinin Düzenlenmesi	13
2.3.1.2 Glukokortikoid Salınımı, Hipotalamus- Hipofiz-Adrenal Aksı	14
2.3.1.3 Adrenal Androjen Salınımı	15
2.3.2. ADRENOKORTİKAL HORMON YETERLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	16

2.3.3. KORTİZOLÜN DOLAŞIMINDA VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİNDE KORTİZOL BAĞLAYICI GLOBULİN	18
2.3.4. AMİLODOZ VE ADRENOKORTİKAL HORMONLAR	19
2.3.5. ÇALIŞMANIN AMACI	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. ÇALIŞMA EVRENİ.....	20
3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	21
3.3. ÖLÇÜMLER.....	21
3.4. TANIMLAR	21
3.5. İSTATİSTİK	22
4. BULGULAR	24
4.1. OLGULARA AİT ÖZELLİKLER.....	24
4.2. OLGULARIN ADRENAL REZERV DEĞERLENDİRME TESTLERİ.....	25
4.3. KORTİZOL VE CBG İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER.....	27
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ANF	Atrial natriüretik faktör
AVP	Arjinin vazopressin
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
CBG	Cortikosteroid bağlayıcı globulin
CRH	Kortikotropin salıcı hormon
CRP	C-reaktif protein
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron-sülfat
FCI	Free cortisol index-serbest kortizol indeksi
HDL	Yüksek dansiteli kolesterol
IL	İnterlökin
IFN	İnterferon
i.v.	İntravenöz
LDL	Düşük dansiteli kolesterol
POMC	Proopiomelanokortin
SAA	Serum Amiloid A proteini
TG	Trigliserit
TNF	Tümör nekroz faktörü

ŞEKİLLER-RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa No:</u>
---------------------	-------------------------

2.1.1: Amiloidoz, Hematoksilen-Eozin.	4
2.1.2: Amiloidoz, Kongo Kırmızısı	4
2.1.3: Amiloidoz, Polarize Işık Mikroskopi	4

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa No:</u>
---------------------	-------------------------

2.3.1.1 : Adrenal Steroid Sentezi	14
2.3.1.2 : Adrenal glukokortikoid salınımının normal regülasyonu	16

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa No:</u>
2.2.1 : Amiloid Fibril Yapısına Göre Amiloidoz Sınıflandırması	6
2.2.2 : Sekonder Amiloidoza Neden Olabilecek Hastalıklar	10
3.1.1 : Çalışma Dışı Bırakılma Nedenleri	20
4.1 : Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Demografik Özellikleri	24
4.2 : Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Laboratuvar Özellikleri	25
4.3 : Olguların Adrenal Rezerv Değerlendirme Sonuçları	26
4.4 : Serum Kortizol İlişkili Parametreler	27
4.5 : Serum CBG İlişkili Parametreler	28
4.6 : Hasta Grubunda Yeterli Kortizol Yanıtı Olan ve Olmayan Olguların Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması	28

1. GİRİŞ

Amiloidoz, protein içeriğindeki fibriller yapıların ekstrasellüler nitelikte çeşitli organlarda depolanmasıyla karakterize bir grup hastalığı kapsamaktadır. Amiloidoz pek çok organda görülebilirse de, klinik pratikte en sık böbrek, kalp, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem ve sinir sistemi tutulumu bildirilmektedir.¹⁻⁴ Organ tutulumu amiloidozun tipine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Amiloidozda endokrin sistem tutulumu olabildiği bilinmektedir.¹⁻⁶ Amiloid birikimi tiroid, testis ve adrenal bezlerde diğer endokrin organlara göre daha sık olarak bildirilmektedir.⁵⁻⁶ Her ne kadar adrenal bezlerde amiloid infiltrasyonu bazı görüntüleme yöntemleri (serum amiloid P sintigrafisi) ve otopsi raporlarında bildirilse de,⁷⁻⁸ aşikar adrenal fonksiyon bozukluğu nispeten az sıklıktadır.⁹⁻¹⁰ Adrenal yetmezlik, hayatı tehdit edici komplikasyonlara neden olabilmesi açısından önem göstermektedir.¹¹⁻¹⁶ Erken tanı konması ve uygun medikal tedavi başlanması halinde ise komplikasyonların önüne geçilmesi mümkündür. Sistemik amiloidozlu hastalarda adrenal rezerv değerlendirmesi bu açıdan önem kazanmaktadır. Hastalığın seyrinde görülebilen otonom nöropati, böbrek yetmezliği ve gastrointestinal sistem bozuklukları adrenal yetmezlik tanısını güçleştirebilir.⁵⁻⁶

Sistemik amiloidozlu hastalarda adrenal rezervin nasıl etkilendiğine dair net veriler bulunmamaktadır. Literatürde sistemik amiloidoz hastalarında vücuttaki kortizol rezervini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Farklı tanı kriterleriyle ve az sayıda hastada yapılan bu araştırmaların sonuçları, adrenal rezerv değerlendirmesi amacıyla yapılan ACTH (adrenokortikotropik hormon, co-syntropin) uyarı (stimülasyon) testlerinde yetersiz kortizol yanıtının %7.1 ile %46 arasında olduğunu göstermektedir.¹⁷⁻²¹ Bu çalışmaların hiç birinde kortizol metabolizmasında önemli rol oynayan kortizol bağlayıcı globulin (CBG, cortisol binding globulin, corticosteroid binding globulin, transcortin) değerlendirilmemiştir.¹⁷⁻²¹ Kortizol, serumda %80-90 oranında CBG'ye bağlanmaktadır.²²⁻²⁶ Kortizolün, CBG'ye bağlanmasındaki azalma serbest kortizol düzeyinde artışı neden olabilmektedir. Nefrotik sendromlu hastalarda yapılan bir kaç çalışmada, kortizol bağlayıcı globulinin idrarla kaybı ve düşük serum düzeyleri gösterilmiştir.^{24,27-29} Sistemik amiloidozlu hastaların önemli bir kısmında

proteinürinin eşlik ettiği düşünölecek olursa, adrenal rezerv değerdendirilmesinde CBG düzeyinin de dikkate alınması gerekebileceği akla gelmektedir.

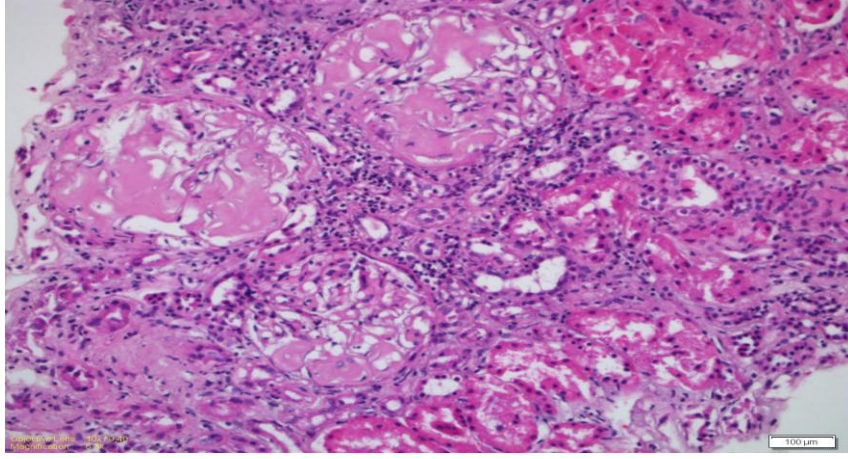
Bu araştırmada, ‘Sekonder renal amiloidozlu hastalarda adrenal rezervin değerdendirmesinde, kortizol bağlayıcı globulinin azalmış etkisi olabilir’ hipotezini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

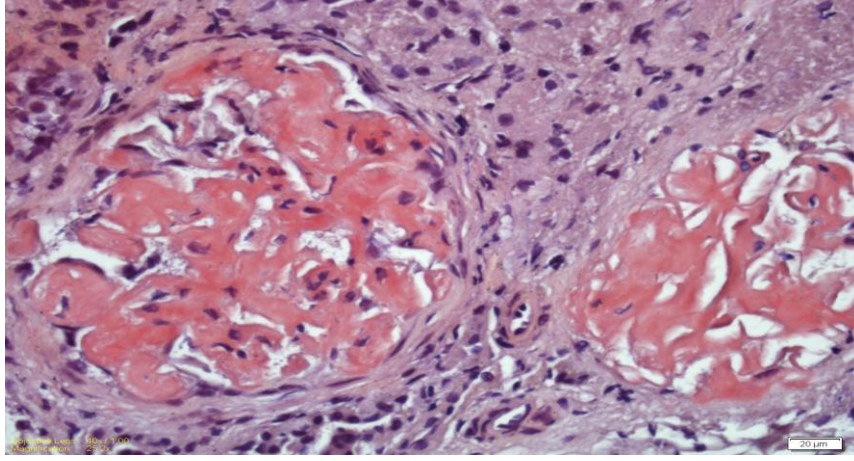
2.1. AMİLOİDOZ TANIMI VE TEMEL ÖZELLİKLERİ

“Amiloidoz” ilk olarak 19. yüzyıl ortalarında Virchow tarafından, otopsi sırasında karaciğerde tespit edilen anormal ekstrasellüler mateyalın nişasta ya da selüloz manasında kullanması ile tanımlanmıştır.³⁰⁻³¹ Tanımlandığı bu dönemden 1970’li yıllara kadar farklı klinik prezentasyonlarla seyreden ölümcül bir hastalık olarak kabul edildi. Hastalığın ana bileşeninin amiloid fibrillerinin olduğunun anlaşılmasından sonra,³² Benditt ve Eriksen klinik tiplerine göre amiloid maddesinin farklı protein tipleri içerdiğini saptadılar. Aynı araştırmacılar, daha önce tanımlanmamış olan sekonder sistemik amiloidozda spesifik bir proteini tanımladılar.³³⁻³⁴ N-terminal aminoasit sekans analizinin yapıldığı bu proteine “protein A” (daha sonra protein AA olarak isimlendirildi) adı verildi.³⁴ Yazarlar, farklı yapıda pek çok amiloid fibrillerinin olabileceğini öne sürdüler. Aynı yıllarda Glenner ve arkadaşları, primer amiloidozun monoklonal immünoglobulin hafif zincirlerinin N-terminal fragmentlerinden oluştuğunu tespit ettiler.³⁵ Bu dönemden sonra, aminoasit sekans analizleriyle pek çok farklı amiloid fibril proteinleri tanımlandı. Günümüzde, yirmiden fazla farklı proteinin amiloid fibrilleri oluşturabildiği bildirilmektedir.³⁶⁻³⁷

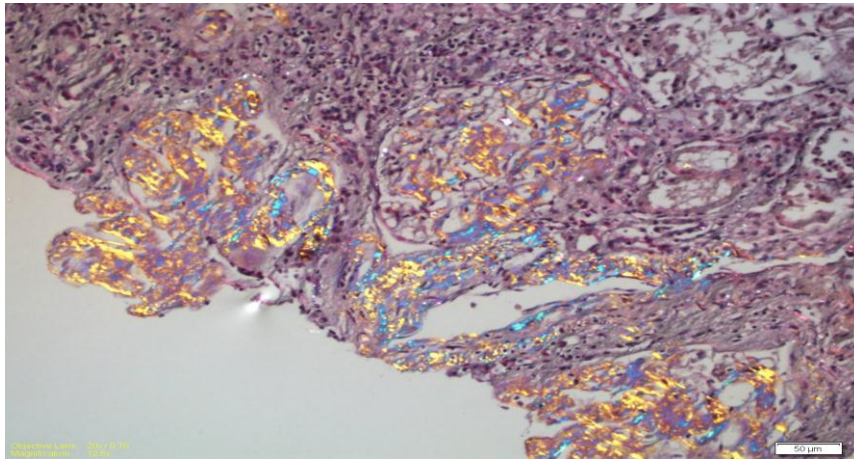
Amiloidoz, protein içeriğindeki fibriller yapıların ekstrasellüler nitelikte çeşitli organ(larda) depolanmasıyla karakterize, lokal ya da sistemik bir grup farklı hastalığı kapsamakla birlikte,¹⁻⁴ temel olarak morfolojik bir tanımdır. Her ne kadar amiloid fibrillerine neden olabilecek pek çok farklı özellikte protein bulunsa da, tüm amiloid fibrillerinin temel histokimyasal özellikleri benzerdir.³⁷⁻³⁸ Tümü antiparalel yerleşimli, beta kırmalı tabaka konfigürasyonunda olup,³⁹ kendine özgü boyanma özellikleri göstermektedir. Tüm amiloid fibrilleri, ışık mikroskopunda homojen ve amorf görünür, hematoxilen-eozin ile pembe (**Resim 2.1.1**) ve kristal violet ile metakromatik boyanır. Kongo Kırmızısı’na bağlanarak (**Resim 2.1.2**) polarize ışık altında klasik yeşil röfle vermektedir (**Resim 2.1.3**).⁴⁰



Resim 2.1.1: Amiloidoz, ışık mikroskopik görünüm, Hemotoksilen-Eosin, x100.



Resim 2.1.2: Amiloidoz, ışık mikroskopik görünüm, Kongo Kırmızısı, x100.



Resim 2.1.3: Amiloidoz, polarize ışık altında mikroskopik görünüm, x100.

Elektron mikroskopik incelemede ise lineer, dallanmayan ve 7.5-10 nm genişliğinde fibriller olarak görünürler.³² Amiloid depozitlerinde fibriler yapıların dışında, bir takım ortak fibriler olmayan içerikler de bulunmaktadır. Bu yapılar arasında normal plazma glikoproteini olan serum amiloid P bileşeni, glikozaminglikanlar, apolipoprotein E, tip IV kollojen ve laminin bulunmaktadır.⁴¹⁻⁴³ Serum amiloid P bileşeni, bütün amiloid tiplerinde bulunmaktadır.⁴⁴ Amiloid depolanması lokalize ya da sistemik, hızla hayatı tehdit edici boyutta ya da tesadüfi bulgu olarak karşımıza çıkabilir.^{31,37,38,45}

2.2. SİSTEMİK AMİLOİDOZ NEDENLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Günümüzde amiloid sınıflandırması, amiloid fibrillerine neden olan öncül proteinin yapısına göre yapılmaktadır (**tablo 2.2.1**).^{31,36-37} Amiloidoz, bazı kaynaklarca klinik açıdan lokalize, edinilmiş sistemik ve herediter sistemik olarak da sınıflandırılabilir.⁴⁵ Tüm dünyada en sık görülen amiloidoz tipleri, primer sistemik amiloidoz (AL tip) ve sekonder sistemik amiloidoz (AA tip) olarak bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde primer sistemik amiloidoz en sık tip olarak bildirilmekteyken,^{31,37,45} ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde sekonder sistemik amiloidoz en sık tip olarak bilinmektedir.^{46,47}

2.2.1. Primer Amiloidoz- AL Amiloidoz

Primer amiloidoz ya da AL amiloidoz (light-chain amyloidosis; hafif zincir amiloidoz) olarak adlandırılan bu tipte, öncül proteinin kaynağı immünoglobulin hafif zincirlerdir.^{31,37,38,45} İmmünoglobulin hafif zincirlerin, değişken (variable) kısmının tamamı veya bir kısmı amiloid fibrillerin kaynağını oluşturmaktadır.⁴⁸ Lambda hafif zincirler, kappaya göre yaklaşık olarak 3 kat daha fazla sıklıkla görülür.^{1,31} Primer amiloidozda özellikle monoklonal tip VI lambda sıklığında artış olduğu bilinmektedir.^{1,49,50} Primer amiloidozlu hastalarda yaklaşık %90 oranında serum ve idrarda monoklonal immünoglobulin tespit edilir.^{50,51}

Tablo 2.2.1. Amiloid Fibril Yapısına Göre Amiloidoz Sınıflandırması

Protein	Öncül	Dağılım	Tip	Klinik Sendrom/Tutulum
AA	Serum amiloid A	Sistemik	Edinilmiş	Sekonder amiloidoz
AL	İmmüoglobulin hafif zincir	Sistemik	Edinilmiş	Primer amiloidoz
AApoAI	Apolipoprotein AI	Sistemik	Hereditör	Karaciğer, böbrek, kalp
AApoAII	Apolipoprotein AII	Sistemik	Hereditör	Böbrek, kalp
A β ₂ M	β ₂ -mikroglobulin	Sistemik	Edinilmiş	Diyaliz
A β	B protein öncülü	Lokalize	Edinilmiş	Alzheimer hastalığı
ACys	Sistatin C	Sistemik	Hereditör	Serebral ve sistemik amiloidoz
ALys	Lizozim	Sistemik	Hereditör	Böbrek, karaciğer, dalak
AGel	Gelsolin	Sistemik	Hereditör	Sistemik amiloidoz
AFib	Fibrinojen α zincir	Sistemik	Hereditör	Renal ve sistemik amiloidoz
ATTR	Transthyretin	Sistemik	Edinilmiş	Senil sistemik amiloidoz, kalp
ATTR	Transthyretin	Sistemik	Hereditör	Sinir sistemi ve sistemik amiloidoz

Multiple miyelomlu hastalarda yaklaşık %12-15 oranında primer amiloidoz geliştiği göz önüne alınırsa, immüoglobulin hafif zincirlerin sadece az bir kısmının amiloidojenik olduğu söylenebilir.⁵⁰

Primer amiloidoz, klinikte sıklıkla sistemik amiloidoz olarak görülür.^{31,37,38,45} Gelişmiş ülkelerde en sık görülen amiloidoz tipidir.^{31,37,45} Primer amiloidoz insidansı Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere’de 5-12/milyon nüfus/yıl olarak bildirilmektedir.^{31,37,51} Ülkemizde primer amiloidoz insidansı hakkında bilgi

bulunmamaktadır. Olguların %15-25'ine aşikar immünoproliferatif hastalık (sıklıkla multiple myelom) eşlik ettiği bildirilmektedir.^{1,2,50,51}

Klinik ortaya çıkış (prezentasyon) çok farklı özellikler gösterebilirse de, en sık halsizlik ve kilo kaybı eşliğinde böbrek, kalp ve periferik sinir tutulumu ile karakterize multisistem hastalık olarak gözükmektedir.^{1,2,37,43,50,51} Primer amiloidoz, beyin hariç hemen tüm organlarda tutulumu neden olabilir.⁵² Hastalarda sıklıkla görülen semptomlar halsizlik, kilokaybı, ağrı (nöropatik), nefes darlığı, ödem ve purpuradır.^{1,51} Fizik muayenede hepatomegali, splenomegali, makroglossi ve lenfadenopati görülebilir. Laboratuvar incelemede anemi, artmış serum kreatinini, hiperkalsemi, proteinüri, serum/idrar monoklonal immünoglobulin ve kemik iliğinde artmış plazma hücre yüzdesi tespit edilebilir.⁵⁰⁻⁵² Primer amiloidozda en sık tutulumun görüldüğü organ böbrektir.⁴⁸⁻⁵³ Böbrek tutulumu, tanı anında olguların yaklaşık yarısında tespit edilir.⁵¹⁻⁵³ Hastaların büyük kısmında tanı anında proteinüri, yaklaşık dörtte birinde ise nefrotik sendrom mevcuttur. Zaman içerisinde yaklaşık %40 oranında nefrotik sendrom gelişmektedir.⁵¹⁻⁵³ Böbrek tutulumunun bir diğer göstergesi ise bozulmuş böbrek fonksiyonlardır. Yaklaşık olarak %45 hastada tanı anında serum kreatinin düzeyi 1.3 mg/dl (>113 µmol/l) üzerindedir.⁵¹⁻⁵³ Böbreklerde amiloidoz yaygınlığı ile böbrek fonksiyonları arasında ilişki gösterilememiştir. Vasküler amiloid depolanması olan renal amiloidozlu hastalarda, azalmış renal kan akımına bağlı olarak, proteinüriden ziyade bozulmuş renal fonksiyonlar ön planda bildirilmektedir.¹⁻² Bazı hastalarda amiloid depolanması tübüler sistemde belirginlik göstererek, distal renal tübüler asidoz ve diyabetes insipidus tablolarına neden olabilir.⁴⁸⁻⁵³ Böbrekten sonra primer amiloidozda en fazla tutulumun görüldüğü organ kalptir.⁵¹⁻⁵³ Olguların yaklaşık olarak %40'ında tanı anında kardiyak tutulum tespit edilmektedir.¹⁻⁴ En sık görülen klinik durum, kardiyak amiloid depolanmasına bağlı gelişen restriktif kardiyomiyopatidir.⁴⁸⁻⁵³ Restriktif kardiyomiyopati, aynı zamanda primer amiloidozda mortalitenin yaklaşık olarak yarısından sorumludur. Ekokardiyografi ile tipik amiloid depolanma bulguları bazı hastalarda tespit edilebilir. Kardiyomiyopati dışında, kardiyak amiloid depolanması aritmilere ve hasta sinüs sendromuna yol açabilir.⁴⁸⁻⁵³ Kardiyak troponinler ve N-terminal pro-BNP (brain natriuretic peptide) miyokard fonksiyon bozukluğunun duyarlı göstergesi olması dışında, aynı zamanda primer amiloidozlu hastalarda sağkalım için güçlü belirteçlerdir.² Primer amiloidozda sık tutulan bir diğer sistem sinir sistemidir.^{37,48-53} Hastaların yaklaşık olarak dörtte birinde

tutulum görülmektedir. Periferik sinir tutulumu ağırlı duyu polinöropatisinden motor defisitlere kadar uzanım gösterebilir. Karpal tünel sendromu en sık karşılaşılan patolojilerden biridir. Otonom nöropati ise terlemede azalma, ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal motilite bozuklukları, mesane disfonksiyonu ve impotansa neden olabilir.^{1-4,37,48-53}

En sık tutulumun görüldüğü böbrek, kalp ve sinir sistemi dışında primer amiloidozda gastrointestinal sistem, dil, karaciğer, dalak, deri, eklem ve hematolojik sistem tutulumu olabilir.^{1-4,37,48-53} Gastrointestinal sistem tutulumunda motilite bozuklukları, malabsorpsiyon, kanama ya da obstrüksiyon görülebilir.^{1-4,37,48-53} Makroglossi gelişmesi durumunda, yeme bozuklukları ve solunum sistemi obstrüksiyonu meydana gelebilir. Karaciğer tutulumunda hepatomegali görülebilirse de, hepatik fonksiyon anormallikleri sıklıkla hafiftir.¹⁻⁴ Dalak tutulumu sıklıkla splenomegali ile kendini gösterir ancak fonksiyonel hiposplenizm de gelişebilir.¹⁻⁴ Fonksiyonel hiposplenizm gelişmesi durumunda, bakteriyal enfeksiyonlara karşı mortalite riski meydana gelir. Primer amiloidozda deri tutulumu, özellikle gövde ve yüzde purpura, ekimoz, papül, nodül ve plaklar şeklinde görülebilir.^{48,53} Primer amiloidoz bazen sinovyum infiltrasyonu ile romatoid artrit benzeri bulgulara neden olabilir. Nadir fakat ciddi bulgulardan biri de kanama diyatezi gelişimidir.^{2,48,51,53} Primer amiloidozda kanama diyatezi, faktör 9 ve 10 eksikliği ya da artmış fibrinoliz ilişkili olabilir.^{2,53} Ayrıca vasküler amiloid depolanması da kanamaya neden olabilir.²

Primer amiloidozda ortalama yaşam süresi 10 (6-15) ay civarındadır.^{2,37,51} On yıllık yaşam %5'in altında bildirilmektedir.⁵¹ En önemli mortalite nedenleri konjestif kalp yetmezliği, aritmiler ve böbrek yetmezliğidir.⁴⁸⁻⁵³ Günümüzde primer amiloidoz tedavisi, amiloid fibrillerinin oluşumuna neden olan B hücre klonu proliferasyonunu engellemeye yöneliktir. Bu amaçla uygulacak tedavi seçenekleri, multiple myelom ile benzerdir. Ancak, multiple myelomun eşlik etmediği primer amiloidozda, plazma hücre klonunun düşük proliferasyona sahip olduğu ve bu nedenle kemoterapi tedavisine daha az yanıt verebileceği düşünülmektedir.^{37,54} Bir diğer önemli sorun da, kemoterapi tedavisiyle plazma hücre klonunun supresyonu sağlansa da, amiloid fibril regresyonunun klinik yararının görülebilmesi için aylar ya da yıllar gerekmesidir.⁵⁵ Günümüzde düşük doz oral melphelan ile prednizolon; vincristine-adriamisin-deksametazon ve yüksek doz intravenöz melphelan-otolog kök hücre transplantasyonu

kullanılmakta olan tedavi modaliteleridir.^{1-4,48-55} Diğer tedavi seçenekleri arasında kemoterapi ile birlikte ya da tek başına talidomid ve ritüksimab (anti-CD25 monoklonal antikoru) sayılabilir.³⁷

2.2.2. Sekonder Amiloidoz- AA Amiloidoz

Sekonder amiloidoz (AA amiloidoz, reaktif amiloidoz) sistemik amiloidozun diğer sık görülen nedenidir. Gelişmiş ülkelerdeki aksine, sekonder amiloidoz gelişmekte olan ülkelerdeki en sık sistemik amiloidoz nedenidir.^{1-4,7,31,37} Devamlı akut faz yanıtına neden olabilecek kronik inflamatuvar, infeksiyöz ve neoplastik her türlü hastalık komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır.^{31,45-47} Sekonder amiloidoz sıklığı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte, kronik inflamatuvar hastalıklardaki biyopsi ve postmortem veriler, klinik aşık olmasa da %3.6-5.8 oranında sekonder amiloidoz prevalansı olduğunu göstermektedir.^{56,57} Ülkemizde yayınlanmış böbrek biyopsi çalışmaları göz önüne alındığında, sekonder amiloidoz tüm böbrek biyopsilerinin %10.2-12.2'sini teşkil etmektedir.⁵⁸⁻⁶¹ Sekonder amiloidoza neden olabilecek hastalıklar **tablo 2.2.2'**de gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde en sık etiyolojik nedenler kronik inflamatuvar bağ dokusu hastalıklarıyken, ülkemizde en sık ailesel Akdeniz ateşi (AAA) bildirilmektedir.^{46,47}

Sekonder amiloidozda amiloid fibrillerinin kaynağı, dolaşımda akut faz yanıtı olarak bulunan serum amiloid A proteininin (SAA) fragmentlerinden kaynaklanmaktadır.^{37,62} SAA, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) bir apolipoproteinidir.⁶³ İnsanlarda 11. kromozomun kısa kolunda 4 adet SAA geni bulunmaktadır. SAA1 ve SAA2 inflamasyona yanıt olarak artış gösterir ve oldukça benzer özellikler taşırlar.⁶⁴ SAA3 bir psödogendir. SAA4 ise akut uyarılara yanıt vermez.⁶⁴ C-reaktif protein (CRP) ile interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF, tumour necrosis factor) gibi bazı sitokinlerin etkisiyle hepatositlerden sentezlenir.^{65,66}

Tablo 2.2.2. Sekonder Amiloidoza Neden Olabilecek Hastalıklar

İnflamatuvar Artritler	Hereditör Periyodik Ateşler
Ankilozan spondilit	Ailesel Akdeniz Ateşi
Romatoid artrit	Hiperimmünoglobulin D Sendromu
Juvenile idiyopatik artrit	Muckle-Wells Sendromu
Psöriatik artropati	TNF reseptör ilişkili periyodik ateş
Gut	
	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
Kronik Enfeksiyonlar	Neoplaziler
Bronşiektazi	Hodgkin Hastalığı
Kronik piyelonefrit	Renal hücreli karsinom
Osteomyelit	Akciğer ve gut adenokarsinomu
Tüberküloz	Sarkom
Subakut bakteriyel endokardit	Karsinoid tümör
Lepra	Mezotelyoma
İmmünyetmezlik	Sistemik Vaskülitler
HIV/AIDS	Behçet Hastalığı
Hiperimmünoglobulin M Sendromu	Takayasu arteriti
Hipogamaglobulinemi	Poliarteritis nodoza
Siklik nötropeni	Sistemik lupus eritematozus

Her ne kadar SAA ağırlıklı olarak karaciğerden sentezlenirse de, endotelial hücreler, makrofajlar, aterosklerotik düz kas hücreleri ve romatoid artritli hastaların sinoviyumundan da salgılandığı bilinmektedir.⁶⁷ Normal dokularda da SAA bulunması, SAA'nın vücutta düzenleyici rolü olduğunu düşündürmektedir.⁶⁸ Adezyon moleküllerinin upregülasyonu, nötrofil aktivasyonu, CD4+ T hücrelerinden interferon- γ (IFN- γ) salınımının uyarılması ve metalloproteinaz sekresyonu SAA'nın düzenleyici etkileri arasında sayılabilir.^{67,68} Sağlıklı insanlarda ortalama 3 mg/l olan SAA plazma düzeyi, akut faz yanıtı sırasında 2000 mg/l'ye kadar yükselebilir.⁶⁹ SAA'nın uzun süreli fazla salınımı sekonder amiloidoz gelişimi için zemin hazırlasa da, henüz nedeni bilinmeyen sebeplerden ötürü kronik inflamatuvar hastalıkları olan hastaların sadece az bir kısmında amiloidoz gelişmektedir.^{70,71} SAA'nın hastalık seyrindeki düzeyi ile böbrek yetmezliği, amiloid regresyonu ve ölüm arasında da ilişki olduğu tespit edilmiştir.⁷ Kronik inflamatuvar hastalık varlığında, klinik olarak aşık sekonder amiloidoz gelişimi hastalığın başlangıcından sonra sıklıkla 2 dekat kadar sürmektedir.^{7,8}

Klinik ortaya çıkış farklılıklar gösterebilirse de en sık organ tutulumu böbrek olarak bildirilmektedir.^{1-4,7} Böbrek tutulumu hemen her hastada gözükmektedir. Sekonder amiloidozlu hastalarda yapılan bir çalışmada tanı anında hastaların, %97'sinde proteinüri (≥ 500 mg/gün) ya da böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatininin ≥ 1.5 mg/dl) olduğu tespit edilmiştir.⁷ Aynı çalışmada, tanı anında diyaliz tedavisi görmeyen hastalarda ortalama proteinüri 3.9 gram/gün olarak tespit edilmiş, son dönem böbrek yetmezliği sıklığı ise %11 olarak bildirilmiştir.⁷ Sekonder amiloidozda böbrek tutulumu dışında karaciğer, dalak ve gastrointestinal tutulum sık olarak görülmektedir.^{7,8,46,47} Yapılan çalışmalarda karaciğer tutulumu fizik muayenede hepatomegali olarak %9-30, serum amiloid P sintigrafisinde karaciğerde amiloid depozisyonu olarak %23 sıklığında bildirilmektedir.^{7,46,47} Dalak tutulumu ise fizik muayenede splenomegali olarak %11-20, serum amiloid P sintigrafisinde dalakta amiloid depozisyonu olarak %99 sıklığında bildirilmektedir.^{7,46,47} Gastrointestinal tutulum sıklığı açısından yeterli veri bulunmamakla birlikte bir çalışmada %6.7 oranında bildirilmiştir.⁷² Ancak rektum biyopsisi ile amiloidoz tanısının %50-80 oranında konulabildiği de göz önüne alınmalıdır.¹⁻⁴ Sekonder amiloidozda bir diğer sık tutulum yeri adrenal bezler olarak bildirilmektedir.⁴ Yapılan bir çalışmada, 374 sekonder amiloidoz hastasında, serum amiloid P sintigrafisinde %41 oranında adrenal

amiloid depozitleri gösterilmiştir.⁷ Aynı çalışmada, sadece 5 hastada (%1.3) glukokortikoid replasman ihtiyacı olduğu belirtilmiştir.⁷ Primer amiloidozdaki aksine, kalp, sinir sistemi ve dilde amiloid depolanması sekonder amiloidozda nadiren görülmektedir.¹⁻⁴

Sekonder amiloidozda hasta sağkalımı açısından yeterli veri bulunmamaktadır. Bergesio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sekonder amiloidozda ortalama sağkalım 79 ay, 2 yıllık sağkalım ise %74 olarak rapor edilmiştir.⁷³ Lachmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama sağkalım 133 ay olarak bildirilmiştir.⁷ İleri yaş, yüksek SAA düzeyi ve son dönem böbrek hastalığı artmış mortalite ile ilişkili olarak tespit edilmiştir.⁷ Aynı çalışmada altta yatan hastalığın periyodik ateş sendromu olması ve seri serum amiloid P sintigrafisinde regresyon olması azalmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Sekonder amiloidoz tedavisinde öncelikli amaç, inflamasyona yol açan hastalığın kontrol altına alınmasıdır.¹⁻⁴ Ülkemizde sekonder amiloidoz etiyolojisinde en sık neden ailesel Akdeniz ateşidir.^{46,47} Kolşisin tedavisi, AAA tedavisinde ve komplikasyonların önlenmesinde en önemli ve ilk sırada tercih edilen modalitedir. Kolşisin tedavisi ile %65 oranında hastalık remisyonu sağlandığı ve sekonder amiloidoz gelişiminin önlendiği bildirilmektedir.⁷⁴⁻⁷⁵

2.2.3. Diğer Amiloidoz Tipleri

Hereditör sistemik amiloidoz, amiloid fibrillerinin transthyretin, apolipoprotein AI, apolipoprotein AII, lizozim, gelsolin ve fibrinojen A α zincirin genetik varyantlarından oluştuğu otozomal dominant hastalıkları içermektedir. Bu hastalıkların klinik özellikleri birbirinden farklılıklar göstermektedir (**Tablo 2.2.1**)

2.3. SİSTEMİK AMİLOİDOZ VE ADRENAL BEZLER

Primer ve sekonder sistemik amiloidozda adrenal bezlerde amiloid depolanması histopatolojik olarak ve görüntüleme yöntemleriyle bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{7,9-11,76-78} Ancak, klinik aşikar adrenal yetmezlik gelişimi, adrenal kortekste yaygın ve ağır hasar olmadan beklenmediğinden nadir olarak bildirilmektedir.^{76,78,79} Adrenal

yetmezlik etyolojisi açısından amiloidozun hangi sıklıkta etken olduğuna ilişkin ise yeterli veri bulunmamaktadır. Amiloidozda adrenal tutulum açısından serum amiloid P sintigrafi çalışmalarından elde edilen veriler de bulunmaktadır.^{7,80} Yapılan bir çalışmada, sekonder amiloidoz hastalarında %41 oranında adrenal amiloid depolanması tespit edilmiştir.⁷ Primer ve sekonder amiloidozlu hastaların değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise, sekonder amiloidozda %20 oranında adrenal tutulum saptanırken, primer amiloidozda tespit edilmemiştir.⁸⁰ Bu çalışmada hastaların %3'ünde adrenal yetmezlik olduğu belirtilmiştir.⁸⁰ Eldeki verilerle, sistemik amiloidoz hastalarında adrenal amiloid depolanmasının sık görüldüğü söylenebilir.^{7,79,80}

2.3.1. ADRENOKORTİKAL HORMONLAR VE STEROİDOGENEZ

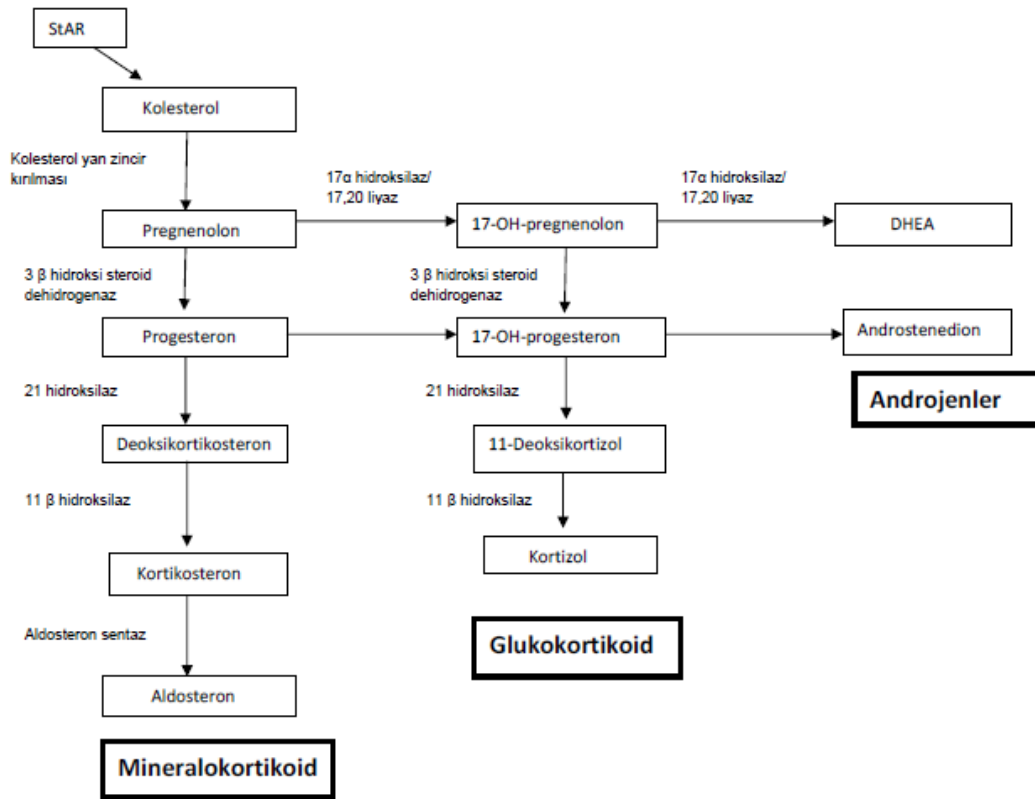
Adrenal kortekste 3 temel hormon üretilir: Glukokortikoidler (kortizol, kortikosteron), mineralokortikoidler (aldosteron, deoksikortikosteron) ve seks steroidleri (esas olarak androjenler). Bütün adrenal steroidogenez için öncül madde kolesteroldür. Kolesterolün temel kaynağı dolaşımdaki düşük-dansiteli lipoproteindir (LDL).⁸¹ Adrenal dokuda dolaşımdan hücre içine alım, hücre yüzeyinde bulunan özgül LDL reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir.⁸² Daha sonra LDL, reseptör aracılı endositoz ile içeri alınır,⁸³ sonuçta oluşan veziküller lizozomlarla kaynaşır ve hidrolizi takiben serbest kolesterol açığa çıkar. Bununla beraber, kolesterol, adrenal kortekste de novo olarak asetil CoA'dan sentezlenebilir. Ayrıca, adrenal bezin yeni tanımlanan bir HDL reseptörü aracılığıyla HDL'yi de kullanabildiği gösterilmiştir.⁸⁴ Adrenal steroid yapımında rol oynayan yollar şekil 2.3.1.1'de gösterilmiştir.

2.3.1.1. Adrenokortikal Hormon Sentezinin Düzenlenmesi

Glukokortikoidler nispeten yüksek miktarlarda (10-20 mg/gün kortizol), ACTH (adrenokortikotropin) kontrolünde zona fasikülatadan salınırlar. Mineralokortikoidler, düşük miktarlarda (100-150 µg/gün aldosteron), temel olarak anjiyotensin II'nin kontrolünde zona glomerulozadan salınırlar. Adrenal androjenler (DHEA, DHEA-S, androstenedion) ise adrenal bezden en yüksek miktarda salınan steroidlerdir (>20 mg/gün).

2.3.1.2. Glukokortikoid Salınımı, Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı

ACTH, adrenal glukokortikoid biyosentez ve salınımını uyaran temel hormondur. ACTH, 39 aminoasit yapısındadır. Ancak, 241 aminoasit yapısında bir öncül molekül olan pro-opiomelanokortin (POMC)'in bir parçası olarak ön hipofizden salınır. ACTH'nın ilk 24 aminoasit yapısı bütün türlerde ortaktır. Sentetik ACTH 1-24 (Synacthen) ticari olarak mevcuttur ve bu molekül ile hipotalamo-hipofiz-adrenal aksı, dolayısıyla adrenal rezervi değerlendirmek mümkündür.



Şekil 2.3.1.1: Adrenal Steroid Sentezi. Adrenokortikal hücre içinde kolesterolün Steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) aracılı alım sonrası, aldosteron, kortizol ve androjenlere dönüşümü.

POMC salınımı çok sayıda faktörün etkisi altındadır. Bunların en önemlileri, kortikotropin salıcı hormon (CRH) ve arjinin vazopressindir (AVP). Diğerleri endojen sirkadiyan ritm, stres ve kortizolün neden olduğu inhibisyonudur (şekil 2.3.1.2).

CRH, hipotalamusta sentezlenir ve ACTH'nın temel uyarıcısıdır.⁸⁵ AVP, V_{1B} reseptörü aracılığıyla protein kinaz C'yi aktive eder ve CRH aracılı salınımı artırır.⁸⁶ Öte yandan, anjiyotensin II, kolesistokinin, atriyal natriüretik faktör (ANF) ve vazoaaktif peptidler de muhtemelen CRH kontrolü üzerinden ACTH salınımını artırır.⁸⁷ Proinflamatuvar sitokinler, özellikle IL-1, IL-6 ve TNF- α , doğrudan ya da CRH üzerinden ACTH salınımını artırır. Fiziksel stres, ateş, cerrahi, yanık, hipoglisemi, hipotansiyon ve egzersiz durumlarında da ACTH ve kortizol yanıtı artar. Bütün bu durumlar, strese karşı normal bir karşıt düzenleyici yanıt olarak değerlendirilebilir.

ACTH sirkadiyan bir ritm ile pulsatil özellikte salınır ve uyanmayla en yüksek değerlere ulaşır, gün içinde giderek seviyeleri düşerek akşam en düşük düzeylere iner.⁸⁸ ACTH düzeyleri 05.00-09.00 saatleri arasında en yüksek, 18.00-24.00 saatleri arasında en düşüktür.⁸⁹ Sirkadiyan ritm hem gece-gündüz hem uyku-uyanıklık paternlerinden etkilenir.

2.3.1.3. Adrenal Androjen Salınımı

Adrenal androjenler, premenopozal kadınlarda dolaşımdaki androjenlerin önemli bir bölümünü (>%50) oluşturur.⁹⁰ Erkeklerde temel olarak androjenler testislerden kaynaklandıklarından, adrenal bezin katkısı çok daha azdır.

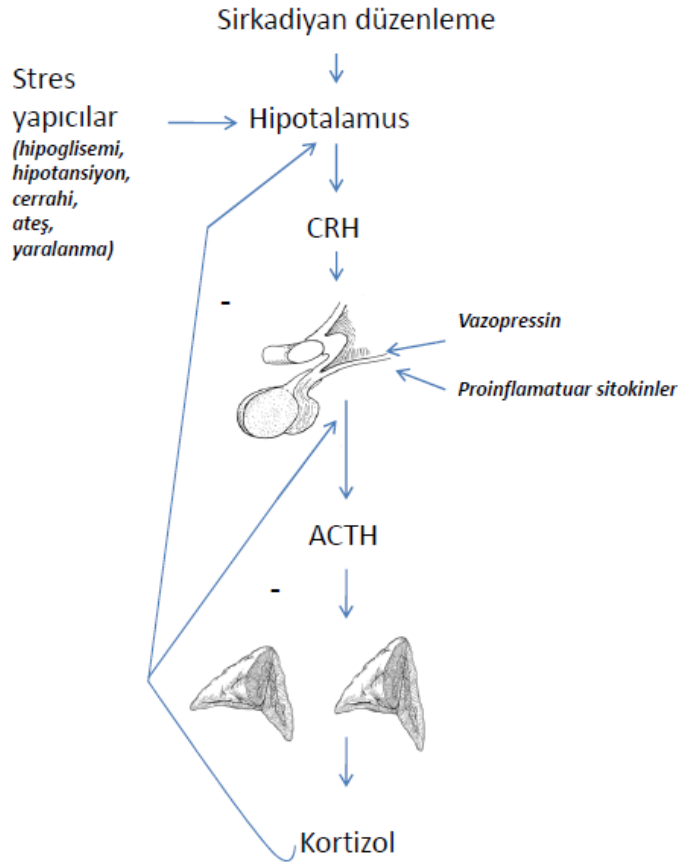
ACTH, androjen salınımını uyarır. DHEA ve androstenedion, kortizole benzer şekilde sirkadiyan ritm gösterir.⁹¹ DHEA'nın yarı-ömrü 1-3 saat iken, DHEA-S'nin yarı ömrü 10-20 saattir. Bu nedenle DHEA-S sirkadiyen bir ritm göstermez.⁹² Etkili bir adrenal steroidogenez ve androjen sentezi, 3β HSD ve 17- α hidroksilaz aktivitelerine bağlıdır.

2.3.2. ADRENOKORTİKAL DEĞERLENDİRİLMESİ

HORMON

YETERLİLİĞİNİN

Primer ya da sekonder adrenal yetmezlik şüphesinde, endokrin değerlendirme için seçilecek ilk test ACTH (adrenokortikotropik, co-syntropin) uyarı testidir. 1966-2002 yılları arasında literatürün tarandığı bir çalışmada, 250 mikrogram ve 1 mikrogram ACTH testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü ROC (receiver-operating characteristics) eğrileri çizilerek ve eğri altında kalan alan hesaplama yöntemleri kulla-



Şekil 2.3.1.2: Adrenal Glukokortikoid Salınımının Normal Regülasyonu. ACTH, ön hipofizden 2 temel salıcının (CRH ve AVP) etkisiyle salınır. Diğer salıcılar, örneğin sitokinler de rol oynar. CRH salınımı, içeriden belirlenen bir sirkadiyan ritm ve ek stres yapıcılarca belirlenir ve hipotalamustan olur. Hem ACTH hem CRH'nın salınımı, kortizol ile inhibe olur. Bu da negatif feedback mekanizmasının önemini ortaya koyar.

nılarak karşılaştırılmıştır.¹³ %95 özgüllük değerinde, primer adrenal yetmezlik için 250 µg ACTH'nın duyarlılığı %97, sekonder adrenal yetmezlik için 250 µg ACTH'nın duyarlılığı %57 ve sekonder adrenal yetmezlik için 1 µg ACTH'nın duyarlılığı %61 olarak bulunmuştur. Yüksek doz ACTH uyarısı için eğri altında kalan alan, primer adrenal yetmezlik için sekonder adrenal yetmezliğe göre belirgin olarak daha büyük bulunmuştur. Fakat 1 µg ACTH için farklılık bulunmamıştır. Yine %95 özgüllük değerinde, ROC analizinin özeti 250 µg ACTH uyarısının sekonder adrenal yetmezlik için pozitif olabilirlik oranı (likelihood ratio) 11.5 (%95 güven aralığında 8.7-14.2) ve negatif olabilirlik oranı 0.45 (%95 güven aralığında 0.3-0.6) olarak bulunmuştur.¹³ Bu çalışmada sekonder adrenal yetmezlik sensitivitesinin artırılabilmesi için, uyarılmış kortizol düzeyinin 500-600 nmol/l sınır olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir.¹³

Yakın tarihte, benzer bir çalışma 1965-2007 tarihleri arasında yayınlanmış çalışmaları tarayarak, yine primer ve sekonder adrenal yetmezlikte 250 ve 1 µg ACTH uyarı testlerini karşılaştırmıştır.⁹⁴ Bu çalışmada, sekonder adrenal yetmezlik için 1 µg ACTH uyarı testinin 250 µg'ye göre daha duyarlı olabileceği, ancak primer adrenal yetmezlikte yüksek dozun duyarlılığının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar, stres altında olmayan bireylerde 1 µg ACTH uyarısından 30 dakika sonra tayin edilen kortizol düzeylerinin 18-20 µg/dL (yaklaşık olarak 500-550 nmol/l) sınır değer olarak alındığında sekonder adrenal yetmezlik tanısı için günümüzde en uygun tanı testi olabileceğini iddia etmişlerdir.⁹⁴ Yüksek doz ACTH uyarı testinin sekonder adrenal yetmezlikte duyarlılığının düşük olmasının nedeni, hipofizer yetersizliğin adrenal atrofiye neden olacak kadar yeterli ve uzun zaman almamış olma ihtimalidir. Fakat piyasada intavenöz (i.v.) uygulanabilen 1 µg'lık ACTH ampülleri bulunmadığı da akılda tutulmalıdır.

Bu testler dışında metirapon, insülin hipoglisemi ve CRH gibi kortizol salınımını uyacak testler de vardır. İnsülin ve metiraponun hipotalamik-hipofizer-adrenal aks üzerinde avantajları vardır, ancak riskleri de diğer testlere göre fazladır.⁹⁵ Özellikle insülin hipoglisemi testi epilepsi durumunda ve aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olan yaşlı bireylerde kontrendikedir.

2.3.3. KORTİZOLÜN DOLAŞIMINDA VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİNDE KORTİZOL BAĞLAYICI GLOBULİN

Dolaşımda kortizolün büyük bir kısmı proteinlere bağlı bulunmaktadır. Normal koşullar altında, kortizol %80-90 oranında CBG'ye, %10-15 oranında albumine bağlanır ve yaklaşık %5-10 oranında serbest (bağlı olmayan) olarak dolaşımda bulunur.²⁰ CBG, kortizole yüksek afinite ve düşük kapasite ile bağlanırken, albumin için tam tersi geçerlidir.²² Fizyolojik koşullarda CBG, 400-500 nmol/l kortizol düzeylerinde satüre olur ve bu düzeyden sonra albumin bağlı kortizol ve serbest kortizol düzeyleri artar.²²

CBG, 383 aminoasit dizini içeren, 52 kDa büyüklüğünde, monomerik bir glikoproteindir.²⁰ Her ne kadar serin proteaz inhibitör (serpin) ailesine ait olsa da bu aktiviteyi taşımamaktadır. Karaciğer CBG sentezinin temel yeri olmakla birlikte, böbrek, endometrium ve akciğerde de üretim gerçekleşmektedir.²⁰ CBG minimal diürenal varyasyon göstermektedir. CBG'nin temel görevi kortizolün dolaşımında dağılımını sağlamaktır. "Serbest hormon hipotezi"ne göre bir hormonun biyolojik aktivitesi serbest kısmından etkilenir. Bu açıdan CBG, kortizol metabolizmasında majör etkisi olmayan bir protein olarak düşünülebilir. Ancak CBG'nin in vitro intrasellüler cAMP'yi uyardığı gösterilmiştir.²⁰ Ayrıca inflamasyonda CBG'nin elastaz ve proteaz gibi enzimler yardımıyla dokulara kortizol geçişi sağladığı düşünülmektedir.²⁰ Kortikotrofik hücrelerde CBG varlığına ilişkin indirek bulgular (hücrelerin histopatolojik incelemesinde CBG ile boyanması), bu proteinin intrasellüler fonksiyonu olabileceğini düşündürmektedir.²⁰

Bazı klinik durumlarda CBG düzeyinde artma ve azalma izlenmektedir. Kronik karaciğer hastalığı, hipertiroidizm, sepsis, yanık, çoklu travma, koroner arter by-pass cerrahisi ve nefrotik sendrom durumunda CBG düzeyinde azalma izlenirken; gebelik ve anti-epileptik ilaç kullanımında artış görülmektedir.²²⁻²⁹ CBG düzeyinin değiştiği klinik durumlarda, total kortizol düzey ölçümünün serbest kortizol fraksiyonunu doğru yansıtmaması, hastaların değerlendirmesinde sorunlara neden olabilmektedir.^{22-25,96} Cerrahi operasyon yapılacak,⁹⁷ septik şoklu⁹⁸ ve karaciğer yetmezliği⁹⁹ olan hastalarda yapılmış çalışmalarda serum kortizol düzeylerinin, CBG düzeyinin azalmasına bağlı olarak daha düşük ölçüldüğü tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda serbest kortizol düzeyinde artış olduğu, ancak rutin serum kortizol ölçümleri ile tespit edilemediğinden

adrenal rezerv değerlendirmesinin yanlış yorumlanabileceği belirtilmiştir. Bu amaçla ‘‘serbest kortizol indeksi’’ kavramı oluşturulmuştur.²⁴⁻²⁶ Serbest kortizol indeksi, CBG düzeyinin azaldığı ve serbest kortizol ölçümünün yapılamadığı klinik durumlarda, serbest kortizol değerinin tahmini esasına dayanır.²⁴⁻²⁶ Bu indeks serum kortizol (nmol/l) düzeyinin, CBG (mg/l) düzeyine bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Serbest kortizol indeksinin 12 nmol/mg’dan yüksek olması yeterli adrenal yanıt olarak kabul edilmektedir.²⁴⁻²⁶ Septik çoklu hastalarda serbest kortizol indeks ölçümlerinin, adrenal rezerv değerlendirmesinde, serbest kortizol düzeyine yakın bilgiler sağlayarak daha doğru sonuçlar verdiği ne sürülmektedir.⁹⁸

2.3.4. AMİLOİDOZ VE ADRENOKORTİKAL HORMONLAR

Amiloidoza bağlı adrenal yetmezlik sık olmamakla beraber vakalar şeklinde bildirilmektedir. Adrenal yetmezlik nedenleri arasında amiloidoz yer almakla birlikte, sıklığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Farklı tanı yöntemleriyle, adrenal yetmezlik kliniği olamayan az sayıda sistemik amiloidozlu hastalarda yapılan adrenal rezerv değerlendirme çalışmalarında, yetersiz kortizol yanıtının %7.1 ile %46 arasında saptandığı bildirilmektedir.¹⁶⁻²¹ Bu çalışmaların hiç birinde kortizol metabolizmasında önemli rol oynayan CBG ve serbest kortizol indeksi değerlendirilmemiştir.

2.3.5. ÇALIşMANIN AMACI

Sekonder renal amiloidozu olan hastalarda, adrenal korteksten salınan kortizol düzeylerini ve yeterliliğini, CBG ve serbest kortizol indeksleri de bakılarak tayin etmektir. Bunun ortaya konması, hayati önemi olabilen kortizol yetmezliğinin erken tanınmasına ve klinikte gerekli durumlarda, gerekli önlemlerin alınmasına zemin hazırlayacak bilgiler verebilir, aynı zamanda serbest kortizol düzeyinin tahmini ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'ne başvuran sekonder sistemik renal amiloidozlu hastalardan çalışmaya uygun olabilecek adaylar belirlendi. Hastalıklarının tanısı ve tedavi planına yönelik yapılması gereken tetkikler (tam kan sayımı, serum biyokimya tetkiki, tam otomatik idrar tetkiki, 24 saatlik idrar protein ve kreatinin düzeyi) istendi.

Sekonder sistemik amiloidozisi olan bu olgulardan 18-75 yaş arasında olup dışlama kriterlerinin (Tablo 3.1) hiçbirine sahip olmayanlar, çalışma için uygun adaylar olarak kabul edilerek çalışmaya katılım için davet edildi. Kontrol grubu olarak, bilinen bir hastalığı ve geçirilmiş renal parenkimal hastalığı olmayan, glomerüler filtrasyon hızı (>90 ml/dk/1.73 m²) ile idrar protein atılımı normal (<150 mg/gün) sınırlarda olan ve ilaç kullanımı bulunmayan sağlıklı gönüllüler çalışmaya davet edildi.

Tablo 3.1.1: Çalışma Dışı Bırakılma Nedenleri

Hipofizer yetmezlik, adrenokortikal yetmezlik, ve neden olabilecek kronik hastalık (tüberküloz gibi) öyküsü olması
Renal replasman tedavisi varlığı
Synacthen'e alerji öyküsü
Gebelik
Cushing sendromu
Malignansi
Son 1 yıl içinde 1 haftadan uzun süreli orta-yüksek doz glukokortikoid kullanımı
Tip 2 Diabetes Mellitus varlığı
18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olma

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların başlangıç kortizol ve CBG düzeyleri tayin edildi. Ayrıca, hastaların adrenal rezervlerini değerlendirmek üzere 250 µg i.v. ACTH (Synacthen®) ile uyarı testi yapıldı. ACTH uyarısı sonrası 30. ve 60. dakikalarda serum kortizol düzeyleri tayin edildi.

Başlangıç ve uyarı testi sonrası kan örnekleri soğuk zincirle laboratuvara ulaştırıldı. Santrifüj edilerek -80 C’de donduruldu ve çalışma bitiminde hastaların tüm serum örnekleri (bazal kortizol, CBG ve uyarılmış kortizol) birlikte çalışıldı.

3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Kesitsel nitelikte bir çalışma planlandı. Olgulara tetkik kapsamında müdahale yapıldı. Müdahale çalışması olması nedeniyle, tüm olgulardan yazılı onam formu alındı. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu’ndan etik kurul onayı alındı (Etik Kurul Görüşme Tarihi: 07.09.2011, Karar no: 2011-216).

3.3. ÖLÇÜMLER

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm olgularda şu ölçümler yapıldı:

- Serum kreatinin, albumin, 24 saatlik idrarda protein
- Kortizol*: ELİSA (DRG, Cortisol ELİSA)
- CBG*: ELİSA (Biovendor, Human Corticosteroid Binding Globulin ELİSA)

3.4. TANIMLAR

ACTH uyarı testi: Hastalardan gece 8-10 saatlik açlığı takiben sabah saat 08⁰⁰-09⁰⁰ arasında kortizol ve CBG için kan örneği alındı. Sonrasında 250 µg ACTH (Synacthen®, Novartis) i.v. olarak uygulandı. Uygulamadan sonra 30. ve 60. dakikalarda serum kortizol tayini için kan örneği alındı.

Uyarılmış kortizol: ACTH uyarısından sonra 30. ve 60. dakikada ölçülen serum kortizol düzeyi

Yetersiz kortizol yanıtı: Uyarılmış kortizol düzeyinin <550 nmol/l (19.93 mg/dl) olmasıdır.

Serbest kortizol indeksi (FCI): Maksimum uyarılmış kortizol düzeyinin (nmol/l), serum CBG düzeyine (mg/l) oranı, nmol/mg.

Subklinik Adrenal Yetmezlik: Uyarılmış kortizol düzeyinin <550 nmol/l veya FCI <12 olmasıdır.

3.5. İSTATİSTİK

Değişkenler: Sürekli değişkenler sıklık, ortalama ya da ortanca şeklinde belirtilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (mean±SD), normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca ve çeyreklikler arası fark 25 ve 75 (IQR 25 ve 75) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk *Kolmogorov-Smirnov* testi ile değerlendirilmiştir.

Karşılaştırma testleri: Ortalama ve standart sapma ile verilen değerler için (karşılaştırılan grup sayısına göre) *t-test* ya da *tek yönlü ANOVA*, ortanca ile verilen değerler için *Mann-Whitney U test* ya da *Kruskal-Wallis testleri* seçilmiştir. Sıralı değişkenler ise ki-kare testi, örneklem büyüklüğüne göre de gerektiğinde *Fischer kesin testleri* kullanılmıştır. Çift gözlü tablolarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

İlişki (korrelasyon) analizi: Sürekli ölçümle belirtilen tüm değişkenler arasında doğrusal ilişki aranmıştır. Normal dağılıma uyanlarda Pearson, uymayanlarda Spearman korelasyon katsayıları dikkate alınmıştır. İlişki katsayısı 'r' ile, önemlilik değeri ise 'p' ile belirtilmiştir. Kategorik değişkenler (örneğin, cinsiyet) ile sürekli değişkenlerin (örneğin, TSH, LDL-K, vs) ilişkisi *student t-testi* ile değerlendirilmiştir.

Çok değişkenli regresyon analizi: Bağımlı değişkeni hangi bağımsız değişkenlerin etkilediğinin tayini için tek değişkenli analizde p-değeri <0.15 olanlarla, bağımlı değişkeni etkilemesi akla yatkın olanlar '*geriye doğru eleme (backward selection)*' modeline dahil edilmişlerdir. Sonuçta denklemde kalması gereken değişkenler ve katsayıları hesaplanarak sonuçları verilmiştir. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkeni yüzde ne kadar tanımlayabildiklerini gösteren tanımlayıcılık katsayısı R^2 ile ifade edilmiştir. Bağımlı değişkende olan değişimin ne kadarının hangi bağımsız değişken tarafından ortaya çıkarıldığı β katsayısı ile verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 30 olgu (20 sekonder amiloidoz hastası, hasta grubu; 10 sağlıklı gönüllü, kontrol grubu) dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, mevcut hastalıklar (komorbidite) ve laboratuvar tetkikleri Tablo 4.1 ve 4.2’de özetlenmiştir. Her iki grubun ortalama yaşları ve cinsiyet sıklıkları benzer olarak analiz edildi.

Tablo 4.1: Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Demografik Özellikleri

Özellik	Hasta grubu, n=20	Kontrol grubu, n=10
	n (%)	n (%)
Yaş (ortalama±ss)	43.4±16.4*	38±11.4*
Cinsiyet, K/E	9/11 (45)**	5/5 (50)**
AAA	12 (60)	-
Bronşiektazi	3 (15)	-
Ankilozan Spondilit	2 (10.0)	-
Ülseratif kolit	1 (5)	-
Kronik osteomyelit	1 (5)	-
Tespit edilemeyen	1 (5)	-
Hipertansiyon	5 (16.7)	0 (0)
Kronik böbrek hastalığı	8 (40)	0 (0)
Diyabetes Mellitus	0 (0)	0 (0)
Koroner arter hastalığı	0 (0)	0 (0)
KOAH	3 (15)	0 (0)
Karaciğer hastalığı	0 (0)	0 (0)

KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; *p=0.36, **p=0.79.

Olguların sekonder amiloidoz etyolojisinde en sık neden AAA olarak tespit edildi (%60). Hasta grubunda 17 (%85) olgunun nefotik düzeyde proteinürisi olduğu, 8 (%40) olguda GFH'nın 60 ml/dk/1.73 m² altında olduğu aldığı saptandı. Hasta grubundaki olgulardan hiçbiri son dönem böbrek hastalığı nedeniyle renal replasman tedavisi almamaktaydı.

Tablo 4.2: Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Laboratuvar Özellikleri

Parametre	Hasta Grubu	Kontrol grubu	p
	n=20	n=10	
Glukoz (mg/dl)	79.7±11.4	84.9±9.2	0.22
Kreatinin (mg/dl)	1.43±0.66	0.84±0.15	0.001
GFH* (ml/dk/1.73 m ²)	52.9±22.5	95.3±12.6	0.001
Albümin (g/l)	25.7±11.4	40.9±1.5	0.001
Proteinüri (mg/gün)	6709±4448	104.9±26.5	0.001

*GFH, glomerüler filtrasyon hızı, tüm parametrelere ait değerler ortalama±ss olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki olguların sabah (bazal) kortizol ve CBG düzeyleri, ACTH uyarı testinde 30. ve 60. dakikadadaki kortizol düzeyleri, maksimum kortizol düzeyiyle bazal kortizol arasındaki fark (kortizol artışı) ve serbest kortizol indeksleri (FCI, uyarılmış kortizol [nmol/l]/CBG [mg/dl]; ≤12 ya da >12 nmol/mg olması) Tablo 4.3'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.3: Olguların Adrenal Rezerv Değerlendirme Sonuçları

Parametre	Hasta grubu n=20	Kontrol grubu n=10	p
Kortizol, 0.dk (nmol/l)	272±137.2	355.4±43.5	0.02
Kortizol, 30.dk (nmol/l)	493.6±172.9	602.1±87.5	0.03
Kortizol, 60.dk (nmol/l)	583.4±172.4	724.1±90.3	0.007
Kortizol Artışı (nmol/l)	311.4±131.1	367±93.9	0.24
CBG (mg/l)	18.7±10.8	40.4±1.8	0.001
Yetersiz kortizol yanıtı, n (%)	7 (35)	0 (0)	0.033
FCI <12, n (%)	0 (0)	0 (0)	-

CBG, kortikosteroid bağlayıcı globulin; FCI, serbest kortizol indeksi, nmol/mg.

Sabah (bazal) kortizol ve CBG düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak bulundu. Hasta grubunda ortalama CBG düzeyleri, kontrol grubuna göre daha düşük olarak tespit edildi. Kortizol artışı (maksimum kortizol düzeyi ile bazal kortizol düzeyi arasındaki fark) her iki grupta benzer olarak saptandı. Her iki grupta, tüm olgular açısından 60.dakika serum kortizol düzeyinin 30.dakika serum kortizol düzeyden daha yüksek olduğu tespit edildi. Uyarılmış kortizol düzeyi sınır değeri açısından (<550 nmol/l), yetersiz kortizol yanıtı, hasta grubunda 7 (%35) olguda saptanırken, kontrol grubunda tüm olgularınki >550 nmol/l olarak saptandı. Serbest kortizol indeksi (FCI) ise, hem hasta hem de kontrol grubunda tüm olgular için >12 olarak tespit edildi. Başka bir deyişle adrenal fonksiyon, kriter olarak FCI olarak kabul edildiğinde subklinik adrenal yetmezlik saptanmadı. Uyarılmış kortizol düzeyi sınır değeri 500 nmol/l olarak değerlendirildiğinde ise, 5 (%25) sekonder renal amiloidozlu olguda yetersiz kortizol

yanıtı olduğu saptandı. Hasta grubundaki olgular proteinüri (nefrotik düzeyde proteinüri olan ve olmayanlar) ve böbrek fonksiyon bozukluğu (GFH <30 ml/dk/1.73 m² ve GFH 30-59 ml/dk/1.73 m² arasında olanlar) derecelerine göre değerlendirildiğinde, yetersiz kortizol yanıtı sıklığı açısından farklılık saptanmadı (proteinüri için p=0.41 ve GFH için p=0.86).

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 60. dakika serum kortizol düzeylerinin yaş, cinsiyet ve GFH ile korelasyon göstermediği, CBG ve albumin ile pozitif, proteinüri ile negatif yönde korelasyon gösterdiği tespit edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Serum Kortizol İle İlişki Parametreler

Parametre	Kortizol, 60.dakika	
	r katsayısı	p-değeri
Yaş	-0.043	0.823
Cinsiyet	-0.324	0.8
GFH	0.346	0.61
Albumin	0.494	0.005
Proteinüri	-0.489	0.006
CBG	0.491	0.006

GFH, glomerüler filtrasyon hızı; CBG, kortizol bağlayıcı globulin.

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın serum CBG düzeyinin GFH ve albumin ile pozitif, proteinüri ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi (Tablo 4.5).

Hasta grubunda göreceli adrenal yetersizliği (yetersiz kortizol yanıtı olması, uyarılmış serum kortizol düzeyi <550 nmol/l) olan 7 olgu ile olmayan 13 olgunun laboratuvar özellikleri Tablo 4.6’ de karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda tüm olgularda kortizol yanıtı yeterliydi.

Tablo 4.5: Serum CBG İle İlişki Parametreler

Parametre	CBG	
	r katsayısı	p-değeri
Yaş	-0.013	0.94
Cinsiyet	-0.216	0.25
GFH	0.676	<0.001
Albumin	0.507	0.004
Proteinüri	-0.661	<0.001
Kortizol 0.dakika	0.322	0.082

GFH, glomerüler filtrasyon hızı.

Tablo 4.6: Hasta Grubunda Yeterli Kortizol Yanıtı Olan ve Olmayan Olguların Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Kortizol <550 nmol/l (n=7)	Kortizol >550 nmol/l (n=13)	p
Kortizol, 0.dk (nmol/l)	175.58±86.7	323.9±133.2	0.017
Kortizol, 30.dk (nmol/l)	342.3±122	575.1±139	0.002
Kortizol, 60.dk (nmol/l)	401±114.4	684.1±99.4	<0.001
Kortizol Artışı (nmol/l)	225.4±64.4	357.7±136	0.009
CBG (mg/l)	12.9±6.2	21.8±11.7	0.04
Serum albümin (g/l)	22.1±12.3	27.6±10.8	0.34
Proteinüri (mg/gün)	7882±4854	6110±4294	0.42
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	52.1±22.1	53.3±23.6	0.91

CBG, kortizol bağlayıcı globülin; GFH, glomerüler filtrasyon hızı.

Çalışmamızda az sayıda olgu olması nedeni ile kortizol ve CBG düzeylerini etkileyen parametrelerin çok değişkenli analiz değerlendirmesi, güvenilir sonuç elde edilemeyeceği düşünüldüğünden uygulanmadı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda sekonder renal amiloidozlu olgularda, sağlıklı olgulara göre serum bazal kortizol, CBG, 30. ve 60.dakika serum kortizol düzeyleri daha düşük bulundu. Sekonder renal amiloidozlu olgularda uyarılmış kortizol düzeyine göre %35 olguda sublinik adrenal yetmezlik saptanırken, sağlıklı tüm olgularda normal adrenal rezerv tespit edildi. Serbest kortizol indeksine göre değerlendirme yapıldığında ise sekonder renal amiloidozlu tüm hastalarda FCI >12 olarak bulundu.

Sistemik amiloidozlu hastalarda azalmış serum CBG düzeyi nedeniyle, bağlı kortizol düzeyinde azalma meydana gelebilir. Bu hastalarda adrenal rezerv değerlendirme testlerinde, serum kortizol düzeyinin CBG'den bağımsız değerlendirilmesi ya da serbest kortizol düzeyinin ölçülmemesi yanlış pozitif sonuç değerlendirmesine neden olabilir.

Sekonder amiloidoz sistemik amiloidozun sık görülen nedeni olup gelişmekte olan ülkelerdeki en sık sistemik amiloidoz nedenidir.¹⁻⁴ Kronik inflamatuvar, infeksiyöz ve neoplastik hastalıkların komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır.^{31,45-47} Amiloid fibrillerinin kaynağı, dolaşımda akut faz yanıtı olarak bulunan serum amiloid A proteininin (SAA) fragmentlerinden kaynaklanmaktadır.^{37,62} Amiloid fibrillerinin dokularda depolanmasıyla, bazı organ ve sistemlerde fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir. En sık etkilenen organ böbrek olup, klinikte glomerüler ve/veya tübülointerstisyel depolanma neticesinde proteinüri ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Sistemik amiloidozda adrenal bezlerde amiloid depolanması histopatolojik olarak ve görüntüleme yöntemleriyle bazı çalışmalarda gösterilmiş olmasına karşın,^{7,9-11,76-78} klinik aşikar adrenal yetmezlik gelişimi, adrenal kortekste yaygın ve ağır hasar olmadan beklenmediğinden nadir olarak bildirilmektedir.^{76,78,79}

Çalışmamıza katılan hasta grubunda, sekonder amiloidoz etiyolojisinde %60 oranında ailesel Akdeniz ateşi etken olarak gözükmeaktadır. Sekonder amiloidoz etiyolojisinde, gelişmiş ülkelerde inflamatuvar eklem hastalıkları en sık etken olarak bildirilmekteyken,^{7,72} ülkemizde en sık nedenin AAA olduğu bildirilmektedir.^{46,47} Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olmasına rağmen, etiyolojik açıdan dağılım ülkemizde daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak gözükmeaktadır.^{46,47} Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda ortalama proteinüri 6709 (± 4448) mg/gün, serum albumin düzeyi 25.7 (± 11.4) g/l ve GFH 52.9 (± 22.5) ml/dk/1.73 m² olarak tespit edildi. Hasta grubunda %85 olgunun nefrotik düzeyde proteinürisi olduğu saptandı. Sekonder amiloidozda tanı anında hemen tüm hastalarda proteinüri ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülürse, hasta grubumuzun laboratuvar özellikleri literatürle uyumlu olarak gözükmeaktadır.^{7,72} Hasta grubu ve kontrol grubu arasında proteinüri, serum albümin düzeyleri ve GFH değerleri açısından anlamlı farklılıklar tespit edildi. Hasta grubunun büyük kısmının sekonder amiloidoza bağlı proteinürik ve azalmış böbrek fonksiyonlu olduğu göz önüne alınacak olursa, beklenen bir sonuç olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda sabah ve uyarılmış kortizol düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin daha düşük bulundu. Uyarılmış kortizol sınır değerine (550 nmol/l) göre hasta grubunda %35 oranında yetersiz kortizol yanıtı, başka bir deyişle subklinik adrenal yetmezlik olduğu tespit edildi. Uyarılmış kortizol düzeyi sınır değeri 500 nmol/l olarak değerlendirildiğinde ise, 5 (%25) sekonder amiloidozlu olguda yetersiz kortizol yanıtı olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise tüm olgularda her iki uyarılmış kortizol sınır değerine göre yeterli kortizol yanıtı saptandı. Serbest kortizol indeksleri açısından hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde, her iki grupta da ACTH uyarısıyla elde edilen yanıtın tüm vakalar için >12 olduğu, başka bir deyişle yeterli adrenal rezerve sahip olduğu tespit edildi. Çalışmamızda bazal CBG düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin daha düşük bulundu. Bu farklılık, hasta grubunda CBG'nin proteinüri nedeniyle idrarla kaybıyla açıklanabilir. Ayrıca, inflamasyonun serum CBG düzeylerini, artmış sitokinler aracılığı ile azalttığına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Sekonder amiloidozlu olguların, altta yatan inflamatuvar hastalıkları göz önüne alınacak olursa, CBG düzeylerindeki düşüklüğe etkisi olabilir. Çalışmamızda ne yazık ki, hasta grubunun inflamasyon ve sitokin düzeyleri değerlendirilememiştir. Çalışmamızda, sabah (bazal) ve uyarılmış kortizol düzeyleri ile

CBG ve serum albümin arasında pozitif, proteinüri ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Kortizol dolaşımında büyük oranda CBG'ye, daha az oranda ise serum albümine bağlanmaktadır. Proteinüri nedeniyle serum CBG ve albümin düzeylerinde azalma meydana gelmesi beklenmektedir. Serum kortizol düzeyleri ile serum CBG, albümin ve proteinüri arasındaki bu ilişki, muhtemelen bu patofizyolojik mekanizmalara bağlıdır. Çalışmamızda serum CBG düzeyinin ise serum kortizol, albümin ve GFH ile pozitif, proteinüri ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı.

Literatürde, adrenal yetmezlik semptom ve bulguları olmayan sekonder renal amiloidozlu hastalarda adrenal rezervi değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu alanda yapılmış ilk çalışma, 1990 yılında Arık ve arkadaşları tarafından renal amiloidozlu hastalardaki ACTH uyarı çalışmasıdır.¹⁷ Çalışmaya adrenal yetmezliğe neden olabilecek tüberküloz gibi ek hastalığı olmayan, serum kreatinin düzeyi 1.6 mg/dl'den az ve adrenal yetmezlik açısından semptomları olmayan 15 renal amiloidozlu hasta ile 12 sağlıklı olgu (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Renal amiloidozlu hastalar arasında 9 olgu sekonder amiloidoz, 6 olgu primer amiloidoz olarak bildirilmiştir. ACTH uyarı testi için, 250 µg synacthen intramusküler olarak uygulanmış ve 30.dakikadaki kortizol değerleri uyarılmış kortizol olarak kabul edilmiştir. Çalışmada ACTH uyarı testinde bazal kortizol düzeyine göre, uyarılmış kortizol düzeyinde en az 6.8 µg/dl (188 nmol/l) artış olmaması ya da uyarılmış kortizol düzeyinin 19.7 µg/dl (543 nmol/l) altında olması yetersiz kortizol yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Bazal kortizol düzeyleri hasta grubunda 278±104 nmol/l, kontrol grubunda ise 408±75 nmol/l; uyarılmış kortizol düzeyleri ise hasta grubunda 518±207 nmol/l, kontrol grubunda 871±176 nmol/l olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda 7 (%46) olguda yetersiz kortizol yanıtı tespit edilmiştir. Bu çalışmada, her iki grup arasında bazal kortizol düzeyleri açısından anlamlı fark olup olmadığı belirtilmemiş olup, ACTH uyarı testinde bazal düzeye göre kortizol artışı, sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar, renal amiloidoz hastalarında anormal adrenal rezerv sıklığının yüksek olduğunu ve bu nedenle ACTH uyarı testinin bu gruptaki tüm hastalarda yapılmasının uygun olabileceğini belirtmişlerdir.¹⁷

Bu alanda yapılmış bir diğer çalışma, yine 1990 yılında Danby ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.²⁰ Bu çalışmada 22 renal amiloidozlu hastadan 16 hastaya (10 sekonder amiloidoz ve 6 primer amiloidoz) ACTH uyarı testi (250 µg)

uygulanmış ve 7 (%43.75) hastada yetersiz kortizol yanıtı tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca 4 (%18.2) hastanın adrenal kriz nedeniyle exitus olduğu bildirilmiştir. El-Reshaid ve arkadaşları 1994 yılında 10 renal amiloidoz hastasına ACTH uyarı testi (250 µg) uygulamışlardır.²¹ Renal amiloidoz etiyolojisinde 3 hastanın primer, diğerlerinin ise sekonder amiloidoz olduğu, sekonder amiloidozlu hastaların ikisinde ise tüberkülozun etken olduğu belirtilmiştir. ACTH uyarı testinde 30. ve 60. dakikalardaki uyarılmış kortizol düzeyinin, bazal kortizol düzeyine göre 200 nmol/l artış göstermesi normal yanıt olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada 2 (%20) hastada anormal adrenal yanıt tespit edilmiştir. Belirtilen her iki çalışmada da kontrol grubu bulunmamaktadır. Danby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların bir kısmı hemodiyaliz tedavisi görmekteyken,²⁰ El-Reshaid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların bir kısmının kreatinin klirensi <10 ml/dakika olarak bildirilmiştir.²¹

Gündüz ve arkadaşları, 1995 ve 2001 yıllarında renal amiloidozlu hastalarda adrenal rezervi değerlendiren iki çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmalardan ilki, 14 renal amiloidozlu ve 10 sağlıklı kontrol olgunun, düşük doz ve yüksek doz ACTH uyarı testi ile değerlendirildikleri çalışmadır.¹⁹ Her iki ACTH uyarı testi için de bazal, 30., 60., 90. ve 120. dakikaların herhangi birinde serum kortizol düzeyinin 18 µg/dl altında olması yetersiz kortizol yanıtı olarak kabul edilmiştir. Çalışmada amiloidoz grubunun primer ya da sekonder amiloidoz olup olmadıkları ve etiyolojik nedenleri belirtilmemiş, iki olgunun ise hemodiyaliz tedavisi aldığı bildirilmiştir. Yüksek doz (250 µg) ACTH uyarı testinde hiçbir renal amiloidoz olgusunda yetersiz kortizol yanıtı saptanmazken, düşük doz (1 µg) ACTH uyarı testinde sadece bir olguda yetersiz kortizol yanıtı saptanmıştır. Araştırmacılar, önceki çalışmaların aksine renal amiloidozlu hastalarda adrenal fonksiyon bozukluğunun nadir olduğunu ve subklinik adrenal yetmezlik saptanması amacı ile düşük doz ACTH uyarı testi ile değerlendirmenin daha uygun olabileceğini belirtmişlerdir.¹⁹ Diğer çalışmada ise araştırmacılar, 21 renal amiloidozlu ve 16 sağlıklı olguda yine hem düşük doz hem de yüksek doz ACTH uyarı testi uygulayarak adrenal rezerv değerlendirmesi gerçekleştirmişlerdir.¹⁸ Bu çalışmada da renal amiloidoz etiyolojileri bildirilmemiş olup iki hastanın periton, bir hastanın ise hemodiyaliz tedavisi aldığı belirtilmiştir. ACTH uyarı testlerinde bazal, 30., 60., 90. ve 120.dakikaların herhangi birinde serum kortizol düzeyinin 20 µg/dl (550 nmol/l olarak belirtilmiştir) altında olması yetersiz kortizol yanıtı olarak kabul edilmiştir. Düşük doz ACTH uyarı testinde 4 (%19),

yüksek doz ACTH uyarı testinde ise 2 (%9.5) renal amiloidozlu olguda yetersiz kortizol yanıtı olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar, renal amiloidozda adrenal fonksiyon bozukluğunun sık görüldüğünü ve adrenal rezerv değerlendirmesinde düşük doz ACTH uyarı testinin daha duyarlı olabileceğini vurgulamışlardır.¹⁸

Yakın dönemdeki bir çalışmada ise 40 AAA bulunan (20 amiloidozlu, 20 amiloidozu bulunmayan) hasta grubu ve 20 sağlıklı kontrol grubuna ACTH uyarı testi uygulanmıştır.¹⁰⁰ Çalışmanın amacı, sekonder amiloidozlu AAA hastalarında adrenal fonksiyonun değerlendirilmesi olarak belirtilmiştir. ACTH uyarı testi, 250 µg synacthen'in i.v. olarak uygulanmış, 30. ve 60. dakikalardan herhangi birinde uyarılmış kortizol düzeyinin 18 mg/dl üzerinde olması normal yanıt olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada sekonder amiloidoz kabul edilen 20 olgunun dördünde, böbrek biyopsisi ile amiloidoz tanısı konulmadığı ancak olguların nefrotik sendrom geliştirmeleri nedeni ile amiloidoz kabul edildikleri belirtilmiştir. Ayrıca amiloidoz bulunan olguların %50'sinin GFH değerlerinin 30 ml/dakika altında olduğu, beş hastanın renal replasman tedavisi aldığı belirtilmiştir. Çalışmadaki hasta grubunun ortalama proteinüri, serum albümin, kreatinin ve GFH değerleri bildirilmemiştir. Ortalama bazal kortizol düzeyleri, AAA amiloid pozitif grupta 21.2±7 mg/dl, AAA amiloid negatif grupta 23.7±7.8 mg/dl ve kontrol grubunda 25.3±10 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların (her üç grup için de) hiç birisinde yetersiz kortizol yanıtı tespit edilmemiştir. Her üç grup arasında bazal, 30. ve 60. dakikalardaki serum kortizol düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da, amiloid grubunda bazal ve uyarılmış kortizol değerlerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, amiloidozlu AAA hastalarının daha düşük kortizol değerlerine sahip olmalarına rağmen aşikar adrenal yetmezlik göstermediğini vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamızın bahsedilen diğer çalışmalarla kıyaslandığında bazı farklılıkları bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen olgular göz önüne alınacak olursa (sekonder renal amiloidoz), Arık ve arkadaşları, Danby ve arkadaşları ile El-Reshaid ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda hem primer hem de sekonder amiloidozlu hastalar dahil edilmiştir. Gündüz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda amiloidoz etiyojileri belirtilmemiştir. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise amiloid grubunun sekonder amiloidoz olduğu kabul edilebilir. Çalışmamızda, diğer çalışmalarda olduğu gibi, farklı renal fonksiyon düzeylerine sahip olgular

bulunmaktadır, ancak renal replasman tedavisi gören hasta bulunmamaktadır. Çalışmamızda, ACTH uyarı testi 250 µg synacthen'in i.v. olarak uygulanması ile gerçekleştirilmiş, 30. ve 60. dakikalardan herhangi birinde uyarılmış kortizol düzeyinin 550 nmol/l (19.93 mg/dl) üzerinde olması normal yanıt olarak değerlendirilmiştir. ACTH uyarı testinde, uyarılmış kortizol düzeyi için sınır değerin ne olması gerektiği konusunda literatürde bazı farklı öneriler bulunmaktadır. Bu farklılık, yüksek doz ACTH uyarı testinin yorumlanmasında, olası hafif adrenal disfonksiyonlu (özellikle sekonder adrenal disfonksiyonlu) olguların atlanmaması açısından önem arz etmektedir. Yapılan bir çalışmada, primer adrenal yetmezlik için 250 µg ACTH'nin duyarlılığı %97, sekonder adrenal yetmezlik için 250 µg ACTH'nin duyarlılığı %57 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada sekonder adrenal yetmezlik için 1 µg ACTH'nin duyarlılığı %61 olarak bulunmuştur, bu nedenle sekonder adrenal yetmezlik duyarlılığının arttırılabilmesi için uyarılmış kortizol düzeyinin 500-600 nmol/l sınır olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir.¹³ Çalışmamızda uyarılmış kortizol sınır düzeyi 550 nmol/l olarak değerlendirilmiştir. Eğer bu değer 500 nmol/l olarak kabul edilecek olursa, yetersiz kortizol yanıtı ya da subklinik adrenal yetmezlik sıklığı %35'den %25'e düşmektedir. Çalışmamızda ve bu alanda daha önce yapılmış olan diğer çalışmalarda ne yazık ki, serbest kortizol düzeyi değerlendirilmediğinden hangi eşik değerin yeterli olup olmadığı konusunda net bir yorum yapmak güçleşmektedir. Literatürde, bildiğimiz kadarı ile amiloidoza bağlı sadece bir sekonder adrenal yetmezlik vakası bulunmaktadır.¹⁰⁴ Ancak, amiloidozlu hastalarda yapılan adrenal rezerv çalışmalarında plazma ACTH düzeylerinin değerlendirilmemiş olması göz önüne alınırsa, amiloidozda sekonder adrenal yetmezlik sıklığı açısından yorum yapmak uygun olmayacaktır. Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak, bazal ve uyarılmış kortizol düzeylerinin proteinüri, serum albümin, CBG ve GFH ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda ayrıca, ACTH uyarı testi değerlendirilirken CBG düzeyleri dikkate alınmıştır. Bilgimize göre, amiloidozlu hastalarda serum CBG düzeyi ve serbest kortizol indeksini araştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, ACTH uyarı testine göre sekonder renal amiloidozlu 7 (%35) olguda yetersiz kortizol yanıtı tespit edildi. Bu olguların hepsinde serum CBG düzeyleri normalden düşük olarak saptandı. Yetersiz kortizol yanıtı gösteren tüm olguların serbest kortizol indeksleri ise normal sınırlarda bulundu. Serum CBG düzeyleri ile proteinüri arasında negatif korelasyon bulunduğu da göz önüne alınarak,

sekonder amiloidozlu ve proteinürik hastalarda bazal ve uyarılmış serum kortizol düzeylerinin CBG düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda sekonder renal amiloidozlu olgulardaki ortalama CBG düzeyleri, sağlıklı kontrol grubundaki olgularla kıyaslandığında düşük olarak bulunmuştur. Normal koşullar altında kortizolün %80-90 oranında CBG'ye bağlı olarak dolaşımda bulunduğu bilinmektedir.²⁰ Temel olarak karaciğerde sentezlenen CBG'nin, kronik karaciğer hastalığı, hipertiroidizm, sepsis, yanık, çoklu travma, koroner arter by-pass cerrahisi ve nefrotik sendrom durumunda azaldığı bilinmektedir.²²⁻²⁹ Cerrahi operasyon yapılacak,⁹⁷ septik şoklu⁹⁸ ve karaciğer yetmezliği⁹⁹ olan hastalarda yapılmış çalışmalarda serum kortizol düzeylerinin, CBG düzeyinin azalmasına bağlı olarak daha düşük ölçüldüğü tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda FCI >12 olması yeterli adrenal rezerv göstergesi olarak kabul edilmiştir. Nefrotik sendromlu hastalarda serum CBG düşüklüğü, proteinüri nedeniyle CBG'nin idrarla kaybına bağlanmaktadır.^{23,24,27} Çalışmamızda serum CBG düzeyinin, serum albümin ile pozitif yönde korelasyon gösterdiğinin saptanması da bu savı destekler nitelikte olup, literatürle uyumlu olarak gözükmektedir. CBG düzeyinin azaldığı ve serbest kortizol ölçümünün yapılamadığı klinik durumlarda, serbest kortizol değerinin tahmini esasına dayanan serbest kortizol indeksi,²⁴⁻²⁶ çalışmamızdaki olgularda değerlendirilmiş ve hiçbir olguda <12 tespit edilmemiştir. Bu nedenle, sekonder amiloidozlu ve proteinürik hastalarda bazal ve uyarılmış serum kortizol düzeylerinin CBG düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi ve serbest kortizol indeksinin hesaplanması uygun yaklaşım olarak düşünülebilir. Elde ettiğimiz sonuçlar, benzer hasta grubunda adrenal rezervi araştıran çalışmalarda CBG ve serbest kortizol indeksi değerlendirilmediğinden kıyaslanamamıştır. Bilgimize göre bu açıdan irdelenmiş bir olgu sunumu bulunmaktadır.¹⁰⁵ Brennan ve arkadaşları tarafından rapor edilen 53 yaşındaki kadın olguda, amiloidoza bağlı nefrotik sendrom (13 gram/gün proteinüri) döneminde bulantı ve kusma nedeniyle adrenal yetmezlik şüphesi ile ACTH uyarı testi yapıldığı bildirilmiştir. Test sonucunda anormal yanıt saptanması (uyarılmış kortizol 359 nmol/l) nedeniyle glukokortikoid replasman tedavisi başlandığı, ancak hastanın şikayetlerinin geçmemesi nedeniyle medikal tedaviye bıraktığı bildirilmiştir. Bu nedenle takipte ACTH uyarı testi yinelenmiş ve aynı zamanda serum CBG düzeyi de değerlendirilmiştir. Kontrol ACTH uyarı testinde serum CBG ve uyarılmış kortizol düzeyleri düşük olarak bulunmuş (serum CBG, 23 mg/l; uyarılmış kortizol, 458 nmol/l) ancak serum aldosteron ve ACTH düzeyi normal saptanmıştır. Olgunun izleminde son dönem böbrek hastalığı gelişmesi nedeniyle

hemodiyaliz tedavisi başlandıktan sonra tekrar edilen ACTH uyarı testinde (bu sıradaki günlük idrar miktarı <30 ml), önceki değerlerle kıyaslandığında hem CBG hem de kortizol düzeylerinde artış olduğu ve normal uyarılmış kortizol düzeyleri saptandığı rapor edilmiştir (serum CBG, 42.5 mg/l; uyarılmış kortizol, 910 nmol/l). Belirtilen olgu sunumunda olduğu gibi, serum CBG düşüklüğü ACTH uyarı testinde yanlış pozitif değerlendirmelere neden olabilmektedir.

Çalışmamızda sekonder renal amiloidozlu hasta grubunda serbest kortizol indekslerine göre anormal sonuç saptanmamış olmasına karşılık, literatürde sistemik (hem primer hem de sekonder) amiloidozlu hastalarda klinik aşikar adrenal yetmezlikli olguların bildirildiği unutulmamalıdır.^{7,76,77,80,101-103} Çalışmamızdaki hasta grubunda ve daha önce renal amiloidozlu hastalardaki adrenal rezervi değerlendiren çalışmalardaki olgularda, klinik olarak adrenal yetmezliği düşündürecek semptom ve bulgular bulunmamaktadır. Bu açıdan değerlendirilecek olursa, çalışmamız sekonder renal amiloidozlu olgularda subklinik adrenal yetmezlik araştırması olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle semptom ve bulguları mevcut olan amiloidozlu hastalarda adrenal yetmezlik tanısı her zaman aklıda tutulmalıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamıza az sayıda olgu dahil edilebilmiştir. Ülkemizde sekonder amiloidozun sık görüldüğü göz önüne alınırsa daha fazla olgu sayısı ile çalışma yapılması daha güvenilir sonuçlar sağlayacaktır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı, adrenal rezerv değerlendirmesinde en iyi metod olarak kabul edilen serbest kortizol düzeyinin ve primer adrenal yetmezlikte önemli değişiklik gösteren ACTH düzeyinin teknik ve mali yetersizlikler nedeniyle değerlendirilememiş olmasıdır. Farklı hasta gruplarında serbest kortizol indeksinin, serbest kortizol düzeyini yansıttığı bazı çalışmalarla gösterilmiş olmasına karşın, bu indeks sekonder amiloidoz hastalarında ya da CBG'nin idrarla kaybına bağlı düşük olduğu proteinürik hasta gruplarında daha önce kullanılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin uygun planlı yeni çalışmalarla desteklenmesi katkı sağlayacaktır.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

- * Sekonder renal amiloidozlu hastalarda, kortizol metabolizmasında önemli rol oynayan kortikosteroid bağlayıcı globulin (CBG) düzeyinde değişiklik olabilir.
- * Sekonder renal amiloidozlu hastalarda, muhtemelen proteinüri nedeniyle CBG'nin idrarla kaybına bağlı serum CBG düzeylerinde düşüklük olmaktadır.
- * Sekonder renal amiloidozlu hastalarda, subklinik adrenal yetmezlik açısından ACTH uyarı testi yapılacaksa, hafif adrenal disfonksiyon ve olası sekonder adrenal yetmezliğin de göz önüne alınarak, uyarılmış kortizol düzeyi için sınır değerin 550 nmol/l olarak kabul edilmesi daha uygun olabilir.
- * Sekonder amiloidozlu hastalarda ACTH uyarı testi yorumlanırken, olası yanlış pozitif değerlendirmeleri önlemek amacı ile serbest kortizol indeksinin değerlendirmesi daha uygun olabilir.
- * Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların, daha fazla hasta sayısı içeren, ACTH ve serbest kortizol düzeyinin de ölçüldüğü, serbest kortizol indeksinin güvenilirliğinin kıyaslanacağı yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Appel GB, Jai Radhakrishnan, D'Agati V: Secondary Glomerular Disease. In Barry M. Brenner (ed): The Kidney, 8th edition, Philadelphia, Saunders, 2008, pp. 1067-1146.
2. Pierre M. Ronco, Pierre Aucouturier, Bruno Moulin: Renal Amyloidosis and Glomerular Diseases with Monoclonal Immunoglobulin Deposition. In Jürgen Floege, Richard J. Johnson, John Feehally (eds): Comprehensive Clinical Nephrology, 4th edition, St. Louis, Missouri, Elsevier Saunders, 2010, pp. 322-334.
3. Mark S. Kindy, Frederick C. De Beer: Amyloidosis. In Shaul G. Massry, Richard J. Glassock (eds): Massry and Glossock's Textbook of Nephrology, 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 824-828.
4. P. N. Hawkins, S. Y. Tan, M. B. Pepys: Amyloidosis. In Alex M. Davison, J. Stewart Cameron, Jean-Pierre Grünfeld, David N. S. Kerr, Eberhard Ritz and Christopher G. Winearls (eds): Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2nd edition, New York, Oxford University Press, 1998, pp. 777-804.
5. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T. Endocrine involvement in systemic amyloidosis. Endocr Pract 2010;16(6):1056-1063.
6. Levy M, YaVe C. Testicular function in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine treatment. Fertil Steril 1978;29:667-668.
7. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007;356:2361-2371.
8. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gallimore J, Gilbertson JA, Joshi J, Pepys MB, Hawkins PN: Characteristic and clinical outcome of 340 patients with systemic

- AA amyloidosis. In *Amyloid and Amyloidosis*. Edited by Grateau G, Kyle RA, Skinner M. CRC Press; 2005:173-175.
9. Erdkamp FL, Gans ROB, Hoorntje SJ. Endocrine organ failure due to systemic AA-amyloidosis. *Neth J Med* 1991;38:24-28.
 10. DiSalvo TG, King ME and Smith RN. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 3-2000. A 66-year-old woman with diabetes, coronary disease, orthostatic hypotension and the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:264-273.
 11. Muro K, Kobayashi M, Shimizu Y, Kikuchi S, Yamaguchi N, Inadome Y, Watanabe T, Koyama A. A case of systemic AA amyloidosis complicating Crohn's disease. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998;40:284-289.
 12. Leelarathna L, Breen L, Powrie JK, Thomas SM, Guzder R, McGowan B, Carroll PV. Co-morbidities, management and clinical outcome of auto-immune Addison's disease. *Endocrine* 2010;38(1):113-117.
 13. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139(3):194-204.
 14. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(3):217-223.
 15. Chakera AJ, Vaidya B. Addison disease in adults: diagnosis and management. *Am J Med* 2010;123(5):409-413.
 16. Soule S. Addison's disease in Africa--a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(1):115-120.
 17. Arik N, Tasdemir I, Karaaslan Y, Yasavul U, Turgan C, Caglar S. Subclinical adrenocortical insufficiency in renal amyloidosis. *Nephron* 1990;56:246-248.

18. Gündüz Z, Keleştimur F, Durak AC, Utaş C, Büyükberber M, Düşünsel R, Kurtoğlu S, Poyrazoglu MH. The hormonal and radiological evaluation of adrenal glands, and the determination of the usefulness of low dose ACTH test in patients with renal amyloidosis. *Ren Fail* 2001;23(2):239-249.
19. Gündüz Z, Durak AC, Bayram F, Tutuş A, Büyükberber M, Utaş C, Keleştimur F, Düşünsel R, Kurtoğlu S. Hormonal and Radiological Evaluation of Adrenal Glands in Patients with Renal amyloidosis: Importance of Low Dose ACTH Stimulation Test for Assessment Mild Adrenocortical Insufficiency. *Turk Neph Dial Transpl* 1995;4(3): 164-167.
20. Danby P, Harris KP, Williams B, Feehally J, Walls J. Adrenal dysfunction in patients with renal amyloid. *Q J Med* 1990;76(281):915-922.
21. El-Reshaid KA, Hakim AA, Hourani HA, Seshadri MS. Endocrine abnormalities in patients with amyloidosis. *Ren Fail* 1994;16(6):725-730.
22. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3725-3745.
23. Gagliardi L, Ho JT, Torpy DJ. Corticosteroid-binding globulin: the clinical significance of altered levels and heritable mutations. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316(1):24-34.
24. Coolens JL, Van Baelen H, Heyns W. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. *J Steroid Biochem* 1987;26(2):197-202.
25. Lewis JG, Lewis MG, Elder PA. An enzyme-linked immunosorbent assay for corticosteroid-binding globulin using monoclonal and polyclonal antibodies:

- decline in CBG following synthetic ACTH. Clin Chim Acta 2003;328(1-2):121-128.
26. Lewis JG, Bagley CJ, Elder PA, Bachmann AW, Torpy DJ. Plasma free cortisol fraction reflects levels of functioning corticosteroid-binding globulin. Clin Chim Acta 2005;359(1-2):189-194.
 27. Musa BU, Seal US, Doe RP. Excretion of corticosteroid-binding globulin, thyroxine-binding globulin and total protein in adult males with nephrosis: effects of sex hormones. J Clin Endocrinol Metab 1967;27(6):768-774.
 28. Astruc M, Bressot N, Descomps B, Crastes de Paulet A. The role of transcortin in cortisol transport and cortisol excretion in children proteinurias. Steroids Lipids Res 1973;4(1):30-38.
 29. Yamamoto M, Ariyoshi Y, Matsui N. The serum concentrations of unbound, transcortin bound and albumin bound cortisol in patients with dysproteinemia. Endocrinol Jpn 1982;29(5):639-646.
 30. Virchow VR. Ueber einem Gehirn and Roeckenmark des Menschen auf Gefundene Substanz mit chemischen reaction der Cellulose. Virchows Arch Pathol Anat 1854;6:135-138.
 31. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The Systemic Amyloidosis. N Engl J Med 1997 25;337(13):898-909.
 32. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. Nature 1959;183(4669):1202-1203.
 33. Benditt EP, Eriksen N. Chemical classes of amyloid substance. Am J Pathol 1971;65(1):231-52.

34. Benditt EP, Eriksen N, Hermodson MA, Ericsson LH. The major proteins of human and monkey amyloid substance: Common properties including unusual N-terminal amino acid sequences. *FEBS Lett* 1971;19(2):169-173.
35. Glenner GG, Terry W, Harada M, Isersky C, Page D. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science* 1971;172(3988):1150-1151.
36. Westermark P, Araki S, Benson MD, Cohen AS, Frangione B, Masters CL, Saraiva MJ, Sipe JD, Husby G, Kyle RA, Selkoe D. Nomenclature of amyloid fibril proteins. Report from the meeting of the International Nomenclature Committee on Amyloidosis, August 8-9, 1998. Part 1. *Amyloid* 1999;6(1):63-66.
37. Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6(2):214-220.
38. Westermark P. The pathogenesis of amyloidosis: understanding general principles. *Am J Pathol* 1998;152(5):1125-1127.
39. Sunde M, Serpell LC, Bartlam M, Fraser PE, Pepys MB, Blake CC. Common core structure of amyloid fibrils by synchrotron X-ray diffraction. *J Mol Biol* 1997;273(3):729-739.
40. Röcken C, Sletten K. Amyloid in surgical pathology. *Virchows Arch* 2003;443(1):3-16.
41. Kisilevsky R, Fraser P. Proteoglycans and amyloid fibrillogenesis. *Ciba Found Symp* 1996;199:58-67.
42. Teplow DB. Structural and kinetic features of amyloid beta-protein fibrillogenesis. *Amyloid* 1998;5(2):121-142.

43. Bellotti V, Merlini G. Current concepts on the pathogenesis of systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 Suppl 9:53-62.
44. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²³I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990;323(8):508-513.
45. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med* 2006;57:223-241.
46. Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioglu S, Ataman R, Akpolat T, Ok E, Sen S, Düsünsel R, Evrenkaya R, Akoglu E. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(11):2003-2005.
47. Paydas S. Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrol* 1999;31(5):619-631.
48. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C, Osman K, Herrera GA. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001;98(3):714-720.
49. Solomon A, Frangione B, Franklin EC. Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins. Preferential association of the V lambda VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL (lambda). *J Clin Invest* 1982;70(2):453-460.
50. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349(6):583-96.
51. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32(1):45-59.
52. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(4):709-727.

53. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney Int* 2002 Jan;61(1):1-9.
54. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002 Jun 15;99(12):4276-4282.
55. Hawkins PN. The diagnosis, natural history and treatment of amyloidosis. The Goulstonian Lecture 1995. *J R Coll Physicians Lond* 1997;31(5):552-560.
56. De Beer FC, Mallya RK, Fagan EA, Lanham JG, Hughes GR, Pepys MB. Serum amyloid-A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982;2(8292):231-234.
57. 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)* 1999;38(6):499-503.
58. Sayarlioglu H, Erkoç R, Topal C, Doğan E, Özen S, Bayram İ, Uğraş S. Epidemiology of Glomerulonephritis in the City of Van: Pathological Findings of 129 Cases. *Turk Neph Dial Transpl* 2005;14(1):23-25.
59. Ecder SA, Kılıçaslan I, Ecder T, Türkmen A, Özağar A, Uysal V, Sever MŞ. Beşyüz onüç Böbrek Biyopsisinin Klinikopatolojik Açısından Değerlendirmesi. *İst Tıp Fak Derg* 2005;68:43-45.
60. Hur E, Taskin H, Bozkurt D, Sarsik B, Sen S, Ertılav M, Sipahi S, Basci A, Akcicek F, Duman S. Adult Native Renal Biopsy Experience of Ege University for 12 Consecutive Years. *BANTAO Journal* 2010;8(1):22-29.
61. Pişkinpaşa S, Dede F, Akoğlu H, Doğru F, Çoşkun EY, Öztürk R, Özkayar N, Turgut D, Koç E, Odabas AR. Clinicopathological Evaluation of the Native Kidney Biopsies: One Center Experience. *Turk Neph Dial Transpl* (In press)

62. Pras M, Schubert M, Zucker-Franklin D, Rimón A, Franklin EC. The characterization of soluble amyloid prepared in water. *J Clin Invest* 1968;47(4):924-933.
63. Parmelee DC, Titani K, Ericsson LH, Eriksen N, Benditt EP, Walsh KA. Amino acid sequence of amyloid-related apoprotein (apoSAA1) from human high-density lipoprotein. *Biochemistry* 1982;21(14):3298-3303.
64. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994;15(2):81-88.
65. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(4):381-388.
66. Cunnane G. Amyloid proteins in pathogenesis of AA amyloidosis. *Lancet* 2001;358(9275):4-5.
67. Cunnane G. Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(1):67-73.
68. Urieli-Shoval S, Cohen P, Eisenberg S, Matzner Y. Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues. Predominant localization to the epithelium. *J Histochem Cytochem* 1998;46(12):1377-1384.
69. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998;35(Pt 6):745-753.
70. Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomäki H. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol* 1999;18(2):122-123.

71. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34(2):371-373.
72. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, Brugnano R, Manganaro M, Palladini G, Di Palma AM, Gallo M, Tosi PL, Salvadori M. Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. Renal involvement in systemic amyloidosis--an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(6):1608-1618.
73. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, Palladini G, Santostefano M, Brugnano R, Di Palma AM, Gallo M, Rosati A, Tosi PL, Salvadori M. Immunopathology Group of the Italian Society of Nephrology. Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):941-951
74. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351(9103):659-664.
75. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006;26(6):489-496.
76. O'Donnell WM. Changing pathogenesis of Addison's disease, with special reference to amyloidosis. *Arch Intern Med (Chic)* 1950;86:266-279.
77. Cope S, Woodrow JC. Adrenal amyloidosis as a case of Addison's disease. *Postgrad Med J* 1953;29(337):558-630.
78. Heller EL, Camarata S. Addison's disease from amyloidosis of adrenal glands. *Arch Path* 1950;49:601-604.
79. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T. Endocrine involvement in systemic amyloidosis. *Endocr Pract* 2010;16(6):1056-1063.

80. Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Piers DA, Lub-de Hooge MN, Vellenga E, Haagsma EB, Hawkins PN, Jager PL. Diagnostic performance of ¹²³I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med* 2006;119(4):355.e15-24.
81. Gwynne JT, Strauss JF. The role of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. *Endocr Rev* 1982;3:299-329.
82. Faust JR, Goldstein JL, Brown MS. Receptor-mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of its cholesterol for steroid synthesis in cultured mouse adrenal cells. *J Biol Chem* 1977;252:4861-4871.
83. Goldstein JL, Anderson RG, Brown MS. Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis. *Nature* 1979;279:679-685.
84. Landschulz KT, Pathak RK, Rigotti A, Krieger M, Hobbs HH. Regulation of scavenger receptor, class B, type I, a high density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat. *J Clin Invest* 1996;98:984-995.
85. Rivier C, Rivier J, Vale W. Inhibition of adrenocorticotrophic hormone secretion in the rat by immunoneutralization of corticotropin-releasing factor. *Science* 1982;218:377-379.
86. Hauger RL, Aguilera G. Regulation of pituitary corticotropin releasing hormone (CRH) receptors by CRH: interaction with vasopressin. *Endocrinology* 1993;133:1708-1714.
87. Watanabe T, Oki Y, Orth DN. Kinetic actions and interactions of arginine vasopressin, angiotensin-II, and oxytocin on adrenocorticotrophic hormone secretion by

- rat anterior pituitary cells in the microperfusion system. *Endocrinology* 1989; 125:1921-1931.
88. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:14-22.
 89. Horrocks PM., Jones AF, Ratcliffe WA, Holder G, White A, Holder R, Ratcliffe JG, London DR. Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32:127-134.
 90. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15: 213-228.
 91. McKenna TJ, Fearon U, Clarke D, Cunningham SK. A critical review of the origin and control of adrenal androgens. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:229-248.
 92. Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L. 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:850-855.
 93. Marouliss GB, Triantafillidis IK. Polycystic ovarian disease: the adrenal connection. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3 Suppl 1:205-207.
 94. Magnotti M, Shimshi M. Diagnosing adrenal insufficiency: which test is best-- the 1-microg or the 250-microg cosyntropin stimulation test? *Endocr Pract* 2008;14:233-238.

95. Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. *J Endocrinol Invest* 2003;26:74-82.
96. Dhillon WS, Kong WM, Le Roux CW, Alaghband-Zadeh J, Jones J, Carter G, Mendoza N, Meeran K, O'Shea D. Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the hypothalamic--pituitary--adrenal axis. *Eur J Endocrinol* 2002;146(2):231-235.
97. le Roux CW, Chapman GA, Kong WM, Dhillon WS, Jones J, Alaghband-Zadeh J. Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2045-2048.
98. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 2001;27(10):1584-1591.
99. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Piro S, Rabuazzo AM, Sigalas A, Xirouchakis E, O'Beirne J, Garcovich M, Tsochatzis E, Purrello F, Burroughs AK. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2011;54(2):243-250.
100. Yılmaz G, Masatlioglu S, Yetkin DO, Demirtunç R, Boysan SN, Kaplan S, Ince N. Is there a real adrenal axis dysfunction in patients with amyloidosis associated with familial Mediterranean fever? *Rheumatol Int* 2011 Nov 6. Epub ahead of print
101. DiSalvo TG, King ME and Smith RN. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 3-

2000. A 66-year-old woman with diabetes, coronary disease, orthostatic hypotension and the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:264-273.
102. Toros AB, Erdenen F, Sari ND, Gokcay S. Renal and suprarenal insufficiency secondary to familial Mediterranean fever associated with amyloidosis: a case report. *J Med Case Reports* 2011;5(1):390.
103. Emeksiz H, Bakkaloglu S, Camurdan O, Boyraz M, Soylemezoglu O, Hasanoglu E, Buyan N. Acute adrenal crisis mimicking familial Mediterranean fever attack in a renal transplant FMF patient with amyloid goiter. *Rheumatol Int* 2010;30(12):1647-1649.
104. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T, Sokmensuer C, Erbas B, Cila A. Amyloid goiter and hypopituitarism in a patient with systemic amyloidosis. *Amyloid* 2011;18(1):32-34.
105. Brennan A, O'Connor KA, Plant WD, O'Halloran DJ. Nephrotic syndrome: cause of an abnormal response to the rapid ACTH stimulation test. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(2):477-478.