

T.C
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**SEKONDER AMİLOİDOZ PATOLOJİSİ BULUNAN HASTALARDA
DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ TEK MERKEZ DENEYİM**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NAJİBA AHMADGİL

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Sadettin Uslu

Manisa, 2025

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın planlanması ve hazırlanmasında bana her türlü bilgi ve tecrübesini aktaran, uzmanlık eğitimimin her döneminde desteği ve ilgisiyle yanımda hissettiğim, iyi bir hekim olma yolunda kendisini ve iş ahlakını örnek aldığı tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Sadettin Uslu'ya,

Tez verilerimin istatistiksel analizinde yardımcı olan, tez yazım sürecinde bilgilerini benimle paylaşan ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Asim Orujov'a

Tez çalışması için veri paylaşımı konusundaki değerli katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Ömer Atmış'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve mesleki anlamda gelişimimi sağlayan ve üzerimde emekleri olan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Uzman Dr. Emre Ali Acar'a ve bu süreçte birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma,

Doktorluk mesleğini seçtiğim günden itibaren bana her zaman destek olan sevgili annem başta olmak üzere tüm aileme,

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Toghrul Ahmadgil'e,

Sonsuz Teşekkürler

Dr. Najiba Ahmadgil

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	III
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
1.Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1 Patogenez	4
2.2 Amiloidoz sınıflandırılması.....	6
2.2.1. Lokalize Amiloidoz	6
2.2.2. Sistemik Amiloidoz	8
2.2.3. Hereditör Amiloidoz	13
2.3 Epidemiyoloji	18
2.4 Genel yönetim.....	19
2.5 Tanı	21
2.6 Genel bilgiler özet	22
3. Gereç ve yöntem	24
3.1 Etik Kurul	24
3.2 Hasta Seçimi ve Materyalleri.....	24
3.3 İstatistiksel Yöntemler	25
4.Bulgular.....	26
5.Tartışma	45
6. Sonuç ve Öneriler	49
7. Özet.....	52
8. ABSTRACT	54
9. Kaynaklar.....	56

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

- AA:** Reaktif ya da sekonder amiloidoz
AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi
AL: İmmüoglobulin hafif zincir
ALP: Alkalen Fosfataz
ALT: Alanin Amino Transferaz
ALB: Albumin
ApoAI: Apolipoprotein AI
ApoAII: Apolipoprotein AII
AS: Ankilozan Spondilit
AST: Aspartat Transaminaz
ATTR: Transtretin Amiloidozu
A β : Amiloid β Proteini
A β 2M: Amiloid β 2-mikroglobulin
CRP: C-reaktif Protein
dl: Desilitre
DM: Diabetes Mellitus
DMARDS: Hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaç
DRA: Diyaliz ilişkili amiloidoz
EMG: Elektromiyografi
FAC: Ailesel Amiloid Kardiyomiyopati
FAP: Ailesel Amiloid Polinöropati
FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT: Gama Glutamil Transpeptidaz
GIS: Gastrointestinal Sistem Tutulumu
g: Gram
HB: Hemoglobin
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HFpEF: Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği
HT: Hipertansiyon

HSM: Hepatosplenomegali
İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IU: Internasyonel Ünite
IL: İnterlökin
I: Litre
Lym: Lenfosit
M: Mikroglobulin
mg: Miligram
mmol: Milimol
Mon: Monosit
Neu: Nötrofil
NSAİi: Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KTS: Karpal Tünel Sendromu
USG: Ultrasonografi
PLT: Trombosit
RA: Romatoid Artrit
SA: Sistemik Amiloidoz
SAA: Serum Amiloid A
SAP: Serum Amiloid Protein
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
PLKA: Primer Lokalize Kutanöz Amiloidoz
U: Ünite

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Sekonder Amiloidoz Nedenleri	5
Tablo 2. Amiloidozu olan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	26
Tablo 3. Komorbid hastalıkların dağılımı	27
Tablo 4. Hastaların sigara öyküsü.....	27
Tablo 5. En sık görülen fizik muayene bulguları	28
Tablo 6. AA amiloidoz'un sekonder geliştiği hastalıklar.....	30
Tablo 7. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri	34
Tablo 8. Sedimentasyon seyri	35
Tablo 9. CRP seyri	36
Tablo 10. Fibrinojen seyri	37
Tablo 11. ALT ve AST seyri	38
Tablo 12. 1 yıl sonraki kan değerleri ve romatolojik hastalık ilişkisi	42
Tablo 13. Sekonder amiloidoz tanılı hastaların tedavisinin romatolojik hastalıkla ilişkisi.....	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sekonder amiloidoz tanılı hastaların cinsiyete göre dağılımı	26
Şekil 2. Cinsiyete göre tanı yaşı	28
Şekil 3. Biyopsi bölgelerinin dağılımı.....	29
Şekil 4. Romatolojik hastalık varlığına göre böbrek yetmezliği	31
Şekil 5. Nefrotik sendrom ve romatolojik hastalık ilişkisi.....	32
Şekil 6. Abdomen USG bulguları.....	33
Şekil 7. ALT ve AST düzeyleri	38
Şekil 8. Üre, Kreatinin, GFR, ALB değerleri	39
Şekil 9. Hematolojik parametreler	41
Şekil 10. AA amiloidoz hastalarında uygulanan tedavilerin dağılımı	43

1.GİRİŞ

Amiloidoz, yanlış katlanmış proteinlerin çözünemez fibriller halinde birikmesi sonucu gelişen, kronik, ilerleyici ve genellikle sistemik seyirli bir hastalık grubudur. Bu patolojik süreçte, normalde çözünür yapıda olması gereken proteinler yapısal bozulmaya uğrayarak amiloid fibrillerine dönüşür ve bu fibriller ekstrasellüler alanlarda birikerek çeşitli organ ve dokularda disfonksiyona neden olur. Bugüne kadar tanımlanmış 30'dan fazla amiloid tipine rağmen, klinik pratikte en sık karşılaşılan alt tipler arasında AL (immünglobulin hafif zincir) amiloidozu ve AA (reaktif ya da sekonder) amiloidoz yer almaktadır.

AA amiloidoz, çoğunlukla uzun süreli ve kontrolsüz seyreden kronik inflamatuvar hastalıkların bir komplikasyonu olarak gelişmektedir. Bu hastalıklar arasında başlıca Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), romatoid artrit (RA), inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kronik enfeksiyonlar (örneğin tüberküloz ve bronşektazi) ile bazı maligniteler gelmektedir. Bu patolojilerde, bir akut faz reaktanı olan Serum Amiloid A (SAA) düzeylerinin uzun süre yüksek seyretmesi, amiloid fibrillerin dokularda birikimine neden olur. Klinik olarak en sık böbrek tutulumu ile kendini gösteren AA amiloidoz, erken tanı konulmadığında nefrotik sendrom, ilerleyici proteinüri, hipertansiyon (HT) ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

Bu retrospektif çalışma, kliniğimizde biyopsi ile tanısı doğrulanmış AA amiloidoz hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini analiz etmek amacıyla planlanmıştır. Toplamda 65 hastanın verileri incelenmiş olup, yaş, cinsiyet, tanı yaşı, başvuru semptomları, organ tutulumu, laboratuvar parametreleri ve eşlik eden hastalıkları gibi veriler değerlendirilmiştir. Çalışmada özellikle primer etiyolojik faktörlerin belirlenmesi hedeflenmiş ve bu faktörlerin AA amiloidoz gelişimi üzerindeki etkisi sorgulanmıştır.

Çalışmanın amacı yalnızca hasta profiline dair verileri ortaya koymak değil, aynı zamanda elde edilen bulguları ulusal ve uluslararası literatürle karşılaştırmalı olarak analiz etmektir. Türkiye gibi FMF'nin endemik olduğu

lkelerde sekonder amiloidozun klinik seyri, Batı ülkelerinden farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle, yerel verilerin detaylı Şekilde değerlendirilmesi, hem klinik pratikte erken tanı olanaklarını artırmakta, hem de önleyici tedavi stratejilerinin geliŐtirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır.

Ayrıca bu çalışma, hekimlerin AA amiloidoz açısından yüksek riskli hasta gruplarını tanımalarına yardımcı olmayı ve bu sayede erken tanı konulması, inflamasyonun etkin Şekilde kontrol altına alınması ve hedefe yönelik tedavi yaklaŐımlarıyla organ yetmezliği gibi geri dönüŐümsüz komplikasyonların önlenmesini amaçlamaktadır. Uzun vadede bu tür çalışmalar, hastalık yükünün azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması ve sağlık sistemine olan ekonomik yükün azaltılması yönünde önemli katkılar sağlayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

Amiloidoz, tek bir hastalık değil; organ ve dokularda çözünmeyen, fibriller yapıya sahip patolojik proteinlerin ekstrasellüler birikimiyle karakterize edilen, çeşitli alt türlerden oluşan geniş bir hastalık grubunu tanımlayan bir terimdir. Bu protein birikimleri mikroskopik olarak benzer görünse de, her bir amiloidoz tipi farklı doku ve organları etkileyebilir (1). Bu terim, ilk kez 19. yüzyılın ortalarında Rudolf Virchow tarafından, otopsi sırasında karaciğerde gözlenen anormal ekstrasellüler materyali tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. "Amiloid" kelimesi, botanik kökenli olup nişasta ya da selüloz anlamına gelir (2). Günümüzde, yapısal olarak birbirinden farklı en az 36 proteinin yanlış katlanarak amiloid fibrilleri oluşturabildiği ve bu şekilde amiloidoz gelişimine neden olabildiği bilinmektedir (3). Amiloidozun temelinde, proteinlerin hücre dışına çıktıktan sonra normalden sapsmış bir şekilde katlanmaları yer alır. Fizyolojik koşullarda düzgün katlanması gereken bu proteinler, çeşitli nedenlerle β -tabaka yapısında, toksik ve çözünmeyen agregatlara dönüşür. Bu agregatlar zamanla dokularda birikerek organ hasarına yol açar (1,4).

Amiloid birikimleri, hem Alzheimer gibi sık görülen ve toplumsal etkileri yüksek hastalıkların gelişiminde rol oynayabilir hem de tanı konulması zor olan nadir sendromların bir parçası olabilir (4).

Amiloidozlar;

- yayılımına göre: sistemik ya da lokalize,
- kökenine göre: kalıtsal (herediter) ya da kazanılmış,
- oluşum mekanizmasına göre: primer ya da sekonder olarak sınıflandırılır.

Klinik tablolar oldukça değişkendir. Hastalar, amiloid öncül proteinin türü, birikimin vücuttaki yeri ve miktarına bağlı olarak çok farklı semptomlarla başvurabilir.

- Sistemik amiloidoz (SA) durumunda birikim en çok böbrek, karaciğer, mide, bağırsak, beyin ve kalp gibi hayati organlarda görülür.

- Lokalize amiloid birikimleri ise Alzheimer hastalığı, tiroid medüller karsinomu ve kutanöz amiloidoz gibi spesifik hastalıkların gelişiminde etkili olabilir (5).

En sık görülen SA formlarından biri olan AL, kemik iliğindeki klonal plazma hücrelerinden salınan immüoglobulin hafif zincirlerinin (kappa veya lambda) dokularda birikmesiyle ortaya çıkar (6). Batı ülkelerinde yılda yaklaşık 100.000 kişide 1 oranında görülen AL tipi dışında, kronik inflamatuvar hastalıklar (örneğin RA ve kronik enfeksiyonlar) sonucunda gelişen AA (SAA proteinine bağlı amiloidoz) tipi reaktif amiloidoz da SA'nın en sık rastlanan formları arasında yer alır (7).

2.1 Patogenez

Amiloidozun gelişimindeki son basamak, amiloid fibrillerinin ekstrasellüler matrikste oluşumudur. Öncü proteinlerin bu fibril yapılarına dönüşme süreci çok faktörlü bir mekanizmaya dayanır ve farklı amiloid tiplerinde farklılık gösterebilir.

Özellikle AL tipi amiloidozda, hafif zincirlerin değişken bölgelerinde belirli pozisyonlardaki amino asitlerin yer değiştirdiği gözlemlenmiştir. Bu değişimlerin, amiloid oluşturmayan immüoglobulinlere kıyasla anlamlı düzeyde daha sık görülmesi, amino asit değişimlerinin, hafif zincirlerin yapısal stabilitesini bozarak fibril oluşumunu (fibrillogenez) kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir (8,9). Fibril oluşumu üzerine yapılan çalışmalar, neden bazı amiloid proteinlerin ilişkili olduğu hastalıkların daha agresif seyirli olduğunu, bazılarının ise daha yavaş ilerlediğini anlamaya katkı sağlayabilir. Sekonder amiloidoz nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sekonder Amiloidoz Nedenleri

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

2.2 Amiloidoz sınıflandırılması

Amiloidozun en sık görülen üç formu - AL, transtiretin amiloidoz (ATTR) ve AA tipi amiloidoz — patogenez bakımından birbirinden tamamen farklıdır. Her ne kadar ortak bazı moleküler özellikler paylaşılsalar da, belirli klinik bulgular hastalığın hangi formuna ait olduğunun ayırt edilmesinde hekimlere önemli ipuçları sunmaktadır (1). Amiloidoz, yayılım şekline (sistemik/lokalize), kökenine (kazanılmış/herediter) ve etiyolojik nedenine (primer/sekonder) göre farklı kategorilere ayrılmaktadır (4).

2.2.1. Lokalize Amiloidoz

SA'nın yanı sıra, yalnızca belirli organ ya da dokuları etkileyen lokalize amiloidoz formları da tanımlanmıştır. Lokalize amiloidozda, amiloid birikimi yalnızca belirli bir organ veya dokuda, mikroskopik düzeyde ya da nodüler yapı formunda gözlenebilir. Bu formda, sistemik yayılım olmaksızın amiloid sadece ilgili dokuda birikir.

Bu duruma neyin sebep olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak olası mekanizmalar arasında, amiloid proteininin lokal olarak sentezlenmesi veya dolaşımdaki hafif zincirlerin belirli dokularda çökmesi yer almaktadır (10–12).

2.2.1.1. Senil amiloidoz

Yaşlılığa bağlı serebral amiloidozda biriken başlıca protein, β -amiloid (A β) dir (13). A β , 21. kromozom üzerinde kodlanan amiloid prekürsör proteininin proteolitik yıkımı sonucu oluşur ve 40 ila 42 amino asitlik peptit zincirlerinden meydana gelir (14). Amiloidoz gelişiminde en güçlü etkiye sahip olan A β formu, 42 amino asitlik versiyondur. Bu form, diğer A β türlerine göre dokularda daha erken çöker ve birikim eğilimi daha fazladır (15). A β birikimi, sürecin erken evrelerinde diffüz (yaygın) plakların oluşumuyla başlar; zamanla bu plaklar nörolojik etki yapabilecek özellikler kazanarak daha kompleks yapılara dönüşür. A β üretimi sadece patolojik durumlarla sınırlı değildir. Bu peptit, sağlıklı bireylerde de fizyolojik bir süreç olarak düzenli biçimde sentezlenmektedir (16). Demans tanısı konmuş bireylerde, bilişsel işlevlerdeki bozulmanın temel nedenlerinden biri olarak A β oligomerlerinin hem beyin

parankiminde hem de beyin-omurilik sıvısında birikimi gösterilmektedir (17). Serebral amiloid anjiyopati ise, 65 yaş üzerindeki bireylerde en sık görülen intraserebral hemoraji nedenidir. Buna karşın, literatürde ve klinik uygulamalarda hala yeterince tanınmamaktadır. Vakaların büyük çoğunluğu sporadik olsa da, bazı durumlarda kalıtsal sendromlarla ilişkili olabilir veya Alzheimer hastalığıyla birlikte görülebilir (18).

2.2.1.2. Endokrin amiloidoz

SA'da endokrin sistem tutulumuna ilişkin mevcut literatür, çoğunlukla örneklem boyutu küçük klinik çalışmalar ve olgu sunumlarına dayanmaktadır. Bu durum, muhtemelen hastalığın nadir görülmesiyle ilişkilidir. SA, endokrin sistemde en çok tiroid ve testislerde fonksiyonel bozulmalara yol açar.

Özellikle adrenal bez fonksiyonlarının değerlendirilmesi, klinik açıdan büyük önem taşır. Çünkü bu bezlerin amiloid ile infiltrasyonu sonucu gelişebilecek adrenal yetmezlik, potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir tabloya neden olabilir.

Alzheimer hastalarında hipofiz bezinde ve tip 2 diyabetli bireylerde pankreasta gözlenen amiloid birikimleri ise genellikle lokal amiloidoz olarak değerlendirilir ve sistemik tutulumla karıştırılmamalıdır.

Buna ek olarak, sistemik ya da renal amiloidozdan şüphelenilen vakalarda tiroid ve testislerde amiloid birikiminin saptanması, tanısal açıdan önemli ipuçları sağlayabilir (19).

2.2.1.3 Kütanöz amiloidoz

Kütanöz amiloidoz, nadir rastlanan bir hastalık olup, klinik belirtileri nedeniyle diğer dermatolojik durumlarla kolayca karışabilmektedir. Bunun yanı sıra bazı sistemik hastalıklarla birlikte de görülebilir.

Etiyolojik açıdan, kütanöz amiloidoz primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Bu gruplardan biri olan primer lokalize kütanöz amiloidoz (PLKA), yalnızca epidermiste sınırlı keratinosit kökenli amiloid birikimi ile karakterizedir ve ekstrakütanöz organ tutulumuna rastlanmaz.

PLKA'nın klinik prezentasyonu;

- Maküler;
- Papüler (likenoid);
- Nodüler formlarda olabilir (20).

Sekonder Lokalize Kutanöz Amiloidoz Maküler, likenoid veya poikilodermatöz tipte prezente olabilen kutanöz amiloidozlar, sıklıkla kronik dermatitlere sekonder olarak gelişebilmektedir (21).

2.2.2. Sistemik Amiloidoz

Bugüne kadar, farklı öncül proteinlerin amiloid fibril oluşumuna ve bu fibrillerin dokulara çökmesine neden olduğu 15'ten fazla SA türü tanımlanmıştır. SA, kalp, böbrekler, karaciğer, sinir sistemi, gastrointestinal sistem (GİS), akciğerler, kaslar, deri ve yumuşak dokular gibi birçok organı etkileyebilir. Hastalığın belirtileri genellikle sinsi başlangıçlı ve spesifik olmayan niteliktedir; bu durum, tanı sürecinde gecikmelere yol açabilir. Ancak son on yılda, amiloidozun tanılabilirliği, hastalığın prognozu ve tedavi yaklaşımları açısından önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu süreçte en önemli adımlardan biri, öncül proteinin doğru şekilde tiplendirilmesidir. Çünkü uygulanacak tedavi yaklaşımı, hastalığa neden olan amiloid tipine göre belirlenmektedir (22).

SA klinik bulguları, büyük ölçüde öncül proteinin tipi ve etkilenen organlara bağlı olarak şekillenir. Bununla birlikte, farklı amiloidoz tipleri arasında belirgin klinik örtüşmeler de mevcuttur. En sık tutulan organlar arasında kalp, böbrekler, sinir sistemi, karaciğer ve GİS yer alır. Ayrıca akciğerler, kas dokusu ve yumuşak dokular da hastalık sürecine dahil olabilen yapılar arasındadır (23). Bazı amiloidoz tipleri genellikle tek bir organda baskın semptomlara neden olur. Örneğin, yaban (wild-type) ATTR sıklıkla kalp tutulumu ile prezente olur. Buna karşılık, hafif zincir tipi AL amiloidoz genellikle çoklu organ tutulumu ile seyretme eğilimindedir (23,24). Kalp tutulumu, SA'da sık görülen bir bulgudur ve çoğunlukla ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği şeklinde kendini gösterir. Klinik olarak eforla artan nefes darlığı, sıvı retansiyonu ve hipotansiyon gibi semptomlarla karakterizedir (24,25). Böbrek

tutulumu, SA'nın diğer önemli klinik bileşenlerinden biridir. Genellikle nonselektif proteinüri ve/veya kronik böbrek yetmezliği ile kendini gösterir (26). Sinir sistemi tutulumu hem periferik hem de otonom sinirleri içerebilir (27). Amiloid nöropati, somatik ve otonom sinirlerin erken ve belirgin tutulumu ile karakterizedir. Hastalar sıklıkla başlangıçta ısı duyası kaybı ve ağrı ile seyreden, uzunluk-bağımlı simetrik bir nöropati ile başvurur. Bu tablo zamanla uyuşma, kas güçsüzlüğü ve denge bozukluğu gibi semptomlara ilerleyebilir. Ayrıca yanıcı ve batıcı karakterde nöropatik ağrılar sık gözlenir (27). Elektromiyografi (EMG), genellikle uzunluk-bağımlı aksonal tipte sensörimotor periferik nöropati bulguları verir. Ancak hastalığın yalnızca küçük miyelinsiz sinir liflerini etkilediği erken evrelerinde EMG normal olabilir. Otonom sinir sistemi tutulumu, farklı klinik bulgularla ortaya çıkabilir. Bunlar arasında ortostatik hipotansiyon, barsak alışkanlıklarında değişiklik, erken doyma hissi, erektil disfonksiyon ve idrar retansiyonu yer almaktadır (27).

SA grubu; primer form olan AL amiloidozu, sekonder (reaktif) form olan AA amiloidozu, hemodiyaliz ile ilişkili A β ₂M amiloidozu, senil SA olarak da bilinen ATTR amiloidozu ve kalıtsal geçişli herediter SA'yı içermektedir.

2.2.2.1. AL Amiloidoz

AL Amiloidoz (Primer Amiloidoz), gelişmiş ülkelerde SA'nın en yaygın formudur ve genellikle multipl miyelom ile ilişkili bir plazma hücre displazisi zemininde gelişir (28). AL amiloidozda, kemik iliğindeki klonal plazma hücreleri amiloid protein özellik taşıyan immünoglobulin hafif zincirleri üretir (27),(29). İmmünohistokimyasal boyama ile yapılan analizlerde, bu hastalarda kemik iliği plazma hücrelerinin %5 ila %10'unun (normalde yaklaşık %4) belirgin bir hafif zincir izotipine sahip olduğu ve klonal baskınlık gösterdiği saptanır. Ayrıca, hastaların idrarında genellikle baskın olan kappa (κ) veya lambda (λ) izotipinde serbest monoklonal hafif zincirler (Bence Jones proteinleri) saptanır. Bu monoklonal proteinler, çoğu zaman günde bir gramdan daha az miktarda atılır (30). Amiloid alt birim proteinleri, amino asit dizileme analizine tabi tutulduğunda, AL amiloid birikimlerinin temel bileşeninin genellikle hafif zincirin değişken bölgesi olduğu, daha nadiren ise sabit bölgesi veya tüm immünoglobulin molekülünün bir kısmının da bu yapıda yer alabileğiği

gösterilmiştir (31,32). AL amiloidozun genetik altyapısı halen araştırılmaktadır (33). Moleküler genetik yöntemlerin kullanılması sayesinde, hastanın periferik kanında, kemik iliğindeki plazma hücreleriyle aynı klonal immüoglobulin gen yeniden düzenlemesini taşıyan monoklonal hücreler tespit edilebilmektedir (34). Diğer amiloidoz türleriyle karşılaştırıldığında, AL amiloidozun klinik seyri oldukça agresiftir ve tedavi edilmediğinde genellikle ölümlü sonuçlanır. Ancak, son yıllarda geliştirilen tedavi yaklaşımları sayesinde, hastalığın hematolojik kontrolü sağlanabilmekte ve amiloidojenik hafif zincir sentezi etkin şekilde baskılanabilmektedir.

2.2.2.2. AA Amiloidoz (Reaktif amiloidoz, sekonder amiloidoz)

Sekonder (AA) amiloidoz, uzun süreli inflamatuvar hastalıkların herhangi birinde gelişebilen, nadir görülen sistemik bir komplikasyondur. Hastalık, yanlış katlanmış proteinlerin β -katlı tabaka açısından zengin konformasyonda ekstrasellüler birikimiyle karakterizedir ve bu birikim patojeniktir. AA amiloidozda fibrillerin kaynağını, başlıca hepatositler tarafından sentezlenen ve transkripsiyonu proinflamatuvar sitokinlerce düzenlenen bir akut faz reaktanı olan SAA proteini oluşturur (35). AA tipi amiloidozda en sık etkilenen organ böbrektir. Klinik olarak en erken bulgu genellikle proteinüri olup, bu bulgu hastalığın tanısına yönelik ilk ipuçlarından biridir. Renal hasarın şiddeti, hastanın prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Bu nedenle böbrek biyopsisi, AA amiloidoz tanısında en sık başvurulan yöntemdir (36). Tedavide temel hedef, dolaşımdaki SAA düzeylerinin kalıcı ve tam olarak normale dönmesini sağlamak üzere, hedefe yönelik anti-inflamatuvar tedavilerin uygulanmasıdır. Bu yaklaşım, amiloid birikiminin ilerlemesini önlemekte ve böbrek fonksiyonlarını koruyarak renal replasman tedavisi gereksinimini ortadan kaldırabilmektedir. Öte yandan, mevcut amiloid birikimlerinin temizlenmesini amaçlayan yeni nesil tedavi stratejileri, yakın gelecekte etkili bir seçenek haline gelebilir (37).

AA amiloidozda amiloid prekürsörü, büyük ölçüde SAA1 geni tarafından kodlanan, çözümlü yapıda bir apolipoprotein olan SAA proteindir. SAA'nın farklı izoformları, SAA reseptörleriyle etkileşim düzeylerine göre farklılık göstermektedir. Bazı izoformlar, özellikle SAA1.1 homozigotluğu, Avrupa

popülasyonlarında AA amiloidoz gelişimi için tanınmış bir risk faktörüdür (38). SAA, tıpkı C-reaktif protein (CRP) gibi, başlıca hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Bununla birlikte, makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri gibi diğer hücre tipleri tarafından da üretilmektedir. Sentezi, başta TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü), IL-1 β ve IL-6 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonel düzenlemesi ile kontrol edilmektedir (39). SAA'nın yalnızca bir biyobelirteç değil, aynı zamanda inflamasyon ve immün yanıtın düzenlenmesinde aktif rol oynayan bir protein olduğu gösterilmiştir. SAA, inflamasyon bölgesinde proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin ekspresyonunu artırmakta ve immün hücrelerin aktivasyonunu tetiklemektedir (40–43). Ayrıca, intravenöz immüno globulin tedavisi alan hastalarda, SAA'ya karşı gelişen antikorların inflamasyonun baskılanmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (44).

AA amiloidoz hemen her kronik inflamatuvar hastalık ile komplike olabilir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde kronik enfeksiyonlar, gelişmiş ülkelerde ise başlıca nedenler arasında inflamatuvar artritler yer almaktadır. RA'da, hastalık şiddetinden ziyade hastalığın süresi, AA amiloidoz gelişimi açısından daha belirleyici bir faktör olarak değerlendirilmektedir (45). Gelişmiş ülkelerde görülen atipik kronik enfeksiyonların altında genellikle immün yetmezlik yatmaktadır. Bu hastalarda tedaviye geç başlanması, AA amiloidoz gelişimi için başlıca risk faktörlerinden biridir (46,47).

Etiyolojisi açıklanamayan AA amiloidoz olgularında, obezite ve ileri yaş hastalığa yatkınlık oluşturan diğer faktörler arasında gösterilmektedir (48). AA amiloidozun insidansı ve prevalansı, coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Türkiye'de, bu hastalığa en sık neden olan durum Ailevi Akdeniz Ateşi olarak bildirilmiştir (49,50). Türkiye'de FMF hastalarında AA tipi amiloidoz gelişme oranı, geçmişte %20–30 gibi yüksek seviyelerde bildirilmiş olsa da, günümüzde düzenli ve etkili kolşisin tedavisi sayesinde bu oran belirgin şekilde azalmıştır (51).

2.2.2.3. A β 2M Amiloidoz (Diyaliz İlişkili Amiloidoz)

Diyaliz ilişkili amiloidoz (DRA), kronik böbrek yetmezliğinin ciddi bir komplikasyonu olarak tanımlanır ve on yılı aşkın süredir bilinmesine rağmen patogenezi ile ilgili mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. DRA, esas olarak β_2 -mikroglobulin (β_2 M) proteininden türeyen amiloid fibrillerin, başta eklemler, yumuşak dokular ve kemikler olmak üzere çeşitli yapılarda birikimiyle karakterizedir (52). Uzun süreli diyaliz tedavisi, β_2 M'nin yeterince temizlenememesine neden olur. Bu da proteinin kanda birikerek amiloid fibril yapıları oluşturmaya yol açar. Sistemik β_2 M amiloidozunun, genellikle diyalize başlandıktan 5 ila 7 yıl sonra ortaya çıktığı kabul edilmektedir ve hastalığın prevalansı diyaliz süresiyle doğru orantılı olarak artmaktadır (53).

DRA'nın en sık görülen klinik bulguları arasında:

- Karpal tünel sendromu (KTS),
- Periartriküler kistik kemik lezyonları,
- Bunlara eşlik eden destrüktif artropati yer almaktadır (54).

Hastalar çoğunlukla:

- Bilateral hipoestezi,
- Hipoaljezi,
- Gece veya diyaliz sırasında el ağrısı,
- Tenar kaslarda atrofi,
- Kas güçsüzlüğü ile başvururlar.

İleri vakalarda, el kontraktürü ve dijital kaslarda atrofi ile karakterize, tipik "amiloid el" görünümü gelişebilir (55). Tanıda altın standart yöntem, biyopsi örneklerinde Kongo kırmızısı boyama ile amiloid birikimlerinin saptanmasıdır (56). Günümüzde β_2 -mikroglobulin amiloidozu için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. En etkili önleyici strateji, β_2 M'nin plazmadan etkin biçimde uzaklaştırılmasıdır.

Konvansiyonel diyaliz membranları (örneğin kuprofan ve selüloz asetat içerenler), β_2M 'ye geçirgen değildir ve hatta bu proteinlerin konformasyonel yapısını değiştirerek amiloid oluşumunu teşvik edebilir (57). Ancak, modern diyaliz tekniklerinin yaygınlaşmasıyla, $A\beta_2M$ amiloidoza bağlı komplikasyonların sıklığında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (58).

2.2.3. Herediter Amiloidoz

Herediter amiloidozlar, belirli proteinlerdeki kalıtsal mutasyonlara bağlı olarak gelişen ve polimorfizm, nokta mutasyonu, delesyon ya da posttranslasyonel değişiklikler gibi genetik varyasyonlardan kaynaklanan hastalıklardır. Bu grup içinde en iyi tanımlanmış ve Türkiye'de en sık görülen form, AAA'ne bağlı gelişen AA amiloidozdur (49).

2.2.3.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

AAA, otozomal resesif geçiş gösteren, ateş ve karın, göğüs, eklemlerde ağrılı ataklarla seyreden, etnik olarak sınırlı bir hastalıktır. Özellikle Aşkenaz olmayan Yahudiler, Ermeniler, Türkler, Araplar ve diğer Akdeniz kökenli topluluklarda yaygındır. Klinik belirtiler her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, olguların %80'inden fazlası 20 yaşına kadar semptomatik hale gelir (59). AA'nın en ciddi komplikasyonu, sekonder (AA) amiloidozdur. Bu hastalığın genetik temeli, 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alan MEFV genine dayanmaktadır (60). MEFV geni 10 ekzon içerir ve 781 amino asitlik, yaklaşık 86 kDa ağırlığında bir protein olan pirin (veya marenostrin) sentezler (61). MEFV geninde 26'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır; çoğu olguda mutasyonlar çiftler halinde saptanır. Beş ana kurucu mutasyon — V726A, M694V, M694I, M680I ve E148Q — FMF ile ilişkili kromozomların %74'ünü oluşturur. Çalışmalar, özellikle M694V mutasyonu ve bu mutasyona homozigotluk durumunun, AA amiloidoz gelişimi için temel risk faktörü olduğunu göstermektedir (61). Bununla birlikte, bazı araştırmalar, diğer MEFV mutasyonlarının da amiloid oluşum sürecinde rol oynayabileceğini belirtmiştir. Ayrıca, SAA1 genindeki polimorfizmler, özellikle SAA1a/a aleli, hem AAA hastalarında hem de reaktif amiloidozlu RA hastalarında amiloidoz yatkınlığını anlamlı biçimde artırmaktadır (62).

Çok sayıda çalışma, AAA tedavisinde kolşisinin etkinliğini ortaya koymuştur (62-67). Kolşisin, ateşli atakları önlemekte, renal amiloidoz gelişimini engellemekte ve nefrotik sendrom gibi sekonder komplikasyonların iyileşmesini desteklemektedir (63). Düzenli kolşisin kullanımı, AAA hastalarının büyük çoğunluğunda atakların sıklığını ve şiddetini azaltmakta, ayrıca amiloid birikimini tamamen önleyebilmektedir. Ancak, diyaliz tedavisi ve organ nakli gibi uygulamalarla hastaların yaşam süresinin uzaması, zamanla diğer organlarda da amiloid birikimine neden olabilmektedir (51).

2.2.3.2. Ailesel Amiloidozlar

Ailesel amiloidozlar genellikle otozomal dominant geçiş gösterir ve en sık transtiretin (TTR) kaynaklıdır. Bunun dışında AApoAI, AApoAII, Afib, Alys, Agel ve cystatin C gibi farklı proteinlerin birikimiyle oluşan alt tipler de mevcuttur (64).

Transtiretin Amiloidozu

Hereditör ATTR, TTR geninde meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak gelişen ve en sık görülen hereditör amiloidoz formudur. Bu hastalık, toksik fonksiyon kazanımı mekanizmasıyla ilişkili olup, yaşamı tehdit eden sistemik bir tablodur. Klinik olarak şu belirtilerle prezente olabilir:

- Periferik nöropati,
- Otonom nöropati,
- Kardiyomiyopati,
- Oftalmopati,
- Leptomeningeal amiloidoz (65).

Hereditör ATTR amiloidozun üç ana fenotipi tanımlanmıştır:

1. Ailesel Amiloid Polinöropati (FAP),
2. Ailesel Amiloid Kardiyomiyopati (FAC),

3. Ailesel Leptomeningeal Amiloidoz (65). FAP, herediter ATTR amiloidozun en yaygın klinik formudur. Bu formda en sık gözlenen genetik mutasyon, Val30Met (valin → metiyonin) değişimidir (66).

Hastalarda hem periferik hem de otonom sinir sisteminde amiloid birikimi gözlenir. Klinik olarak:

- Uyuşma,
- İğnelenme hissi,
- Duyusal kayıplar,
- Ortostatik hipotansiyon,
- Erektile disfonksiyon,
- İshal,
- İdrar/dışkı inkontinansı gibi belirtilerle ortaya çıkar.

Ailevi ATTR amiloidoz olguları aynı zamanda:

- Kalp yetmezliği,
- Miyokard rijitliğine bağlı restriktif kardiyomiyopati,
- Kalpte iletim bozuklukları,
- Perikardiyal kalınlaşma gibi kardiyak semptomlarla da prezente olabilir.
- Özellikle ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği bulunan hastalarda amiloid kardiyomiyopatiden şüphelenilmelidir (67).

Kalıtsal ATTR amiloidoz için karaciğer transplantasyonu, günümüzde hâlen tek kûratif tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Transplantasyon, dolaşımdaki mutant transtiretin (TTR) proteininin yaklaşık %99'unu ortadan kaldırır. Transplantasyon sonrası medyan sağkalım süresi 20 yılı aşmakta, 10 yıllık sağkalım oranı %85 civarındadır. Periferik nöropati belirtilerinde transplantasyon sonrası iyileşme izlenebilirken, kardiyomiyopati genellikle geri dönüşsüz kalır. Transplantasyon başarısını etkileyen başlıca faktörler

şunlardır: Hastanın yaşı, Val30Met mutasyonunun varlığı, Nakil sırasında hastalığın klinik evresi (68).

Apolipoprotein A1 Amiloidozu (AApoA1)

Apolipoprotein A1, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) parçacıklarının ana yapısal bileşenlerinden biridir ve 11. kromozom üzerinde kodlanan bir proteindir. Bu gendeki değişiklikler sonucunda, farklı klinik tablolara neden olan çeşitli fenotipler gelişebilir. ApoA1 ile ilişkili amiloidozda, birçok farklı genetik varyasyonun amiloid oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu değişimlerin bulunduğu lokasyon, genellikle hangi organların etkileneceğini belirler. Örneğin, proteinin amino ucunda meydana gelen mutasyonlar, daha çok renal, hepatik ve zaman zaman kardiyak tutulumla bağlantılıdır. Buna karşılık, karboksi-terminal bölgedeki mutasyonlar sıklıkla kalp, cilt ve larinks tutulumu ile birlikte izlenmektedir (69). ApoA1 ilişkili olgularda en yaygın klinik sorun ise böbrek işlev bozukluğudur (70).

Apolipoprotein AII Amiloidozu (AApoAII)

Apolipoprotein AII, HDL temel yapı taşlarından biridir ve 1. kromozom üzerinde kodlanan bir gendir. Bu proteinle ilişkili amiloidozda, genellikle erken erişkinlik döneminde başlayan ve ilerleyici özellik gösteren renal fonksiyon kaybı izlenmektedir (71).

Fibrinojen Hafif Zincir Amiloidozu (AFib)

Fibrinojenin alfa zincirini kodlayan gen, insan genomunda 4. kromozom üzerinde yer almaktadır. AFib tipi amiloidoz, bu gen üzerindeki amiloidojenik değişimlerin sonucu olarak ortaya çıkar. E526V varyantı, global ölçekte en sık karşılaşılan mutasyon olarak tanımlanmıştır. Bu genetik değişikliklerin klinik etkisi çoğunlukla böbrekleri etkileyen patolojilerle kendini gösterir.

Hastalarda sıklıkla protein kaybına yol açan idrar anormallikleri, sistolik kan basıncında artış ve ilerleyici böbrek yetmezliği gelişir. Kesin tanı için genellikle renal biyopsi yapılması gereklidir. Bazı hastalarda tabloya dalak veya adrenal bez tutulumu da eşlik edebilir. Ek olarak, amiloid birikimi zaman içinde bazı

bireylerde damar sertliği ya da kalp kası hastalığı gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilir.

AFib ilişkili amiloidoz hastalarının yalnızca yaklaşık %46'sında pozitif aile öyküsü mevcuttur; olguların önemli bir kısmı sporadik nitelik taşır. Bu formun ilerleme süreci, AL tipi amiloidoz ve bazı diğer kalıtsal varyantlara göre genellikle daha yavaş seyretmektedir (72,73).

Lizozim Amiloidozu (ALys)

Lizozim, 12. kromozom üzerinde kodlanan ve bakteri duvarlarını parçalayıcı (bakteriyolitik) etki gösteren bir enzimdir. Bu proteinle ilişkili amiloidoz, genellikle yavaş seyirli böbrek yetmezliği, hepatik tutulum ve lenf nodlarında amiloid birikimi ile kendini gösteren bir klinik tabloya yol açar (69).

Gelsolin Amiloidozu (AGel)

Gelsolin, aktin filamentleriyle etkileşim kurarak hücre iskeletini düzenleyen bir proteindir. Bu proteini kodlayan gendeki mutasyonlar, gelsolin molekülünün belirli bir kısmının amiloid fibrilleriyle birleşmesine yol açmaktadır. Gelsolin amiloidozunda, tüm iskelet kaslarının etkilenme potansiyeli bulunduğu için organ nakli genellikle tercih edilmemektedir. Böbrek tutulumu mevcut olsa da, çoğu hastada renal işlevler korunmuş durumdadır. Klinik tabloda sıklıkla kranial sinir tutulumuna bağlı nöropatiler ve kornea distrofisi izlenmektedir (74).

Sistatin C Amiloidozu (ACys)

Sistatin C'yi kodlayan gen, 20. kromozom üzerinde yer almaktadır. Bu gende meydana gelen mutasyonlar, genç bireylerde amiloid anjiyopati gelişimine yol açabilir ve bu durum sıklıkla beyin içi kanama (serebral hemoraji) ile sonuçlanabilir (75).

ALECT2 Amiloidozu

Lökosit kemotaktik faktör 2 (ALECT2), amiloid oluşturma potansiyeline sahip bir protein olmasına karşın, bu sürecin altında yatan patojenik

mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu proteine bağlı gelişen amiloidozda, klinik olarak genellikle yavaş seyreden renal yetmezlik ve karaciğer tutulumu gözlenmektedir. Hastalığın prognozu, AL ve AA tipi amiloidoza kıyasla daha iyi bir sağkalım ile karakterizedir (76).

2.2.3.3. Sistemik Senil Amiloidoz

Bu amiloidoz formunda biriken protein, mutasyona uğramamış (vahşi tip) transtiretin molekülüdür. İleri yaşla birlikte görülme sıklığı artış gösterir. Kardiyak tutulum, bu hastalıkta en belirgin organ etkilenimidir; buna karşılık, böbrek tutulumu nadiren izlenmektedir.

Kalp tutulumu olan bireyler semptom göstermeyebilir; ancak klinikte kalp yetmezliği, restriktif kardiyomiyopati ya da aritmiler ile prezente olabilirler. AL tipi amiloidozdaki kardiyak tutulumla kıyaslandığında, bu hastalarda yaşam süresi genellikle daha uzundur (77).

2.3 Epidemiyoloji

AA amiloidoz, klinik pratikte çoğu zaman tanı konulamadan atlanabilen, sessiz seyreden bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Mevcut veriler, hastalığın yıllık insidansının yaklaşık 1–2 vaka/milyon kişi düzeyinde olduğunu göstermektedir. Ancak son yıllarda bu oranın, etkili tedavilere daha erken erişim sayesinde, anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir (78–82).

Kronik inflamatuvar hastalıklar zemininde gelişen AA amiloidozun prevalansı, klinik olarak belirti veren hastalar arasında genellikle %5–10 oranında bildirilmektedir. Ancak asemptomatik bireylerin de dahil edilmesiyle birlikte, gerçek prevalansın bu oranların üzerinde olabileceği düşünülmektedir (45) (83–85).

Son dönemde yapılan çalışmalar, AA amiloidoz tanısı konan hastalarda medyan yaşın 50'den 70'e yükseldiğini ortaya koymuştur. Bu değişimin, altta yatan inflamatuvar hastalıkların epidemiyolojik yapısındaki değişim ve hastaların erken dönemde etkili tedavilere ulaşabilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (86).

Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde, kadınlar hastalığa daha az oranda yakalanmaktadır. En kapsamlı hasta serilerinden birinde, kadınlar toplam olguların yalnızca %44'ünü oluşturmuştur (87).

Her ne kadar çocukluk döneminde amiloidoz nadir görülse de, bu yaş grubunda en sık karşılaşılan amiloidoz tipi, reaktif (AA) amiloidozdur (88).

Böbrek yetmezliği nedeniyle renal replasman tedavisine (diyaliz ya da transplantasyon) başlanan hastalar arasında, AA amiloidoz oldukça nadirdir. Bu hasta grubunun yalnızca %0,9'unda AA amiloidoz saptanmıştır (89).

2.4 Genel yönetim

Kronik inflamatuvar durumların kontrol altına alınmasını sağlayan antibiyotikler ve biyolojik ajanlar gibi tedavi seçeneklerinin günümüzde yaygın olarak kullanılabilir olması, önümüzdeki yıllarda AA amiloidoz insidansında anlamlı bir azalma sağlanmasına katkı sunacaktır (90–93).

AA amiloid birikimi oluştuktan sonra, dolaşımdaki SAA düzeyinin uzun süreli olarak baskılanması, hem hastaların genel sağlığı hem de böbrek fonksiyonlarının korunması açısından kritik öneme sahiptir. Bu hedefe ulaşmak için, karaciğerin akut faz yanıtını kalıcı olarak normal düzeylere çekmeye yönelik, altta yatan inflamatuvar hastalığın agresif tedavisi gereklidir (87), (94), (95,96).

AA amiloidoz tedavisi, kronik inflamasyonun etiyolojik nedenine göre şekillense de, temel hedef her zaman SAA üretimini fizyolojik düzeylerde tutmak olmalıdır. Uzun dönemli inflamasyon kontrolü, zamanla amiloid birikimlerinin azalmasına ve renal fonksiyonlarda klinik iyileşmeye olanak sağlayabilir (35).

SAA düzeyinin ölçülemediği kliniklerde, tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla şu parametreler kullanılabilir:

- Ardışık CRP düzeyleri,
- Organ fonksiyonlarına ilişkin laboratuvar testleri,
- Altta yatan hastalığa bağlı semptomlar.

Ancak, bazı hastalarda CRP ile SAA düzeyleri arasında uyumsuzluk olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle yalnızca CRP düzeylerine güvenmeden önce, her hastada CRP–SAA ilişkisi birkaç eş zamanlı ölçümle test edilmelidir (35).

AA amiloidozda en sık etkilenen organ böbrekler olup, bu nedenle renal fonksiyonların korunması, tedavinin temel hedeflerinden biridir. Böbrek işlevini bozabilecek aşağıdaki risk faktörlerinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır: Hipoperfüzyon, hipertansiyon, enfeksiyonlar, nefrotoksik ilaçlar ve cerrahi girişimler.

Nefrotik sendrom gelişen hastalarda ödemin kontrolü için sıvı ve sodyum kısıtlaması önerilir (97). Diüretikler, özellikle nefrotik ödemin yönetiminde sıklıkla kullanılır.

Yüksek doz loop diüretiklerinin, tiyazid veya potasyum tutucu diüretiklerle kombine edilmesi genellikle daha etkili sonuç verir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, proteinürinin azaltılması ve SDBY'ne gidişin yavaşlatılması açısından faydalı olabilir. Ancak bu ajanların AA amiloidoz özelindeki uzun dönem etkileri henüz net olarak kanıtlanmamıştır (98,99).

Antibiyotik profilaksisinin, AA amiloidozda koruyucu etkisine dair güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Ancak enfeksiyonların önlenmesi amacıyla, hastalara uygun aşılama programlarının uygulanması önerilir (100–103).

Renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda, periton diyalizi uygulananlarda enfeksiyon gelişme riski, hemodiyalize göre daha yüksek bildirilmiştir. Buna karşın, son on yılda bu enfeksiyon oranlarında anlamlı düşüş sağlanmıştır (104).

İnterdialitik (bir diyaliz seansı tamamlandıktan sonra bir sonraki seansa kadar geçen zaman) dönemde, sıvı retansiyonu sonucu kilo artışı ve hipotansiyon atakları gözlenebilir. Özellikle ağır nefrotik sendromlu olgularda klinik yönetim güçleşebilir. Bu gibi dirençli vakalarda, literatürde renal arter

embolizasyonu uygulamalarının bazı hastalarda başarılı olduğu yönünde vaka bildirimleri mevcuttur (105–107).

2.5 Tanı

Farklı amiloidoz tipleri, kimyasal içerik açısından heterojen yapı gösterebilirler de, mikroskopik düzeyde incelendiğinde bu hastalıklara özgü amiloid birikimlerinin görünümü büyük oranda benzerdir. Ancak her klinik sendromda, bu birikimlerin organ ve doku düzeyindeki dağılımı anlamlı farklılıklar gösterir (108). Amiloidoz tanısının temelinde, halen doku biyopsisiyle karakteristik amiloid birikimlerinin histopatolojik olarak gösterilmesi yatmaktadır. Biyopsi tercihi, mümkünse semptomların kaynağı olan etkilenmiş organdan yapılmalıdır. Örneğin, renal semptomlarla başvuran hastalarda yapılan böbrek biyopsisi, özellikle AA ve AL tipi amiloidoz olgularında tanıyı doğrulamak açısından oldukça değerlidir (108). Bununla birlikte, SA olan hastaların çoğunda, tanı için daha kolay erişilebilen dokulara yönelmek daha pratik bir yaklaşım olarak benimsenmiştir. Bu amaçla en sık tercih edilen bölgelerden biri GİS'tir. Çünkü SA vakalarının büyük çoğunluğunda, mide ve ince bağırsak submukozal damarlarında amiloid birikimi saptanmaktadır. Bu nedenle mide ve ince bağırsak biyopsileri tanı amacıyla kullanılabilir. Daha kolay erişilebilir bir bölge olan rektal mukozadan biyopsi alınması, uzun süredir SA tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biri olarak uygulanmaktadır (5,12,108).

AA ve AL tipi amiloidozlu hastaların çoğunda, subkutan dokuda küçük çaplı amiloid birikimlerinin varlığı gösterilmiştir. Bu bulgu, subkutan yağ biyopsisinin tanısız açıdan uygulanabilir bir alternatif olabileceğini gündeme getirmiştir.

Farklı anatomik bölgelerden alınan subkutan doku örneklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, bu işlem için karın duvarının en uygun bölge olduğu gösterilmiştir. Subkutan dokuda amiloid birikimi sadece küçük damarların duvarlarında değil, yağ hücrelerinin çevresinde de izlenebilir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile yağ hücrelerini içeren küçük doku örnekleri kolaylıkla elde edilebilmekte olup, bu amaçla geliştirilen tekniklerin başarılı ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (108,109).

Subkutan yağ dokusundan alınan ince iğne aspirasyon biyopsisi, SA tanısında rektal biyopsi ile karşılaştırıldığında yüksek güvenilirlik sunan bir yöntemdir ve aşağıdaki avantajları ile öne çıkar:

- Kolay uygulanabilir,
- Hastaya minimal rahatsızlık verir,
- Ciddi komplikasyon riski taşımaz.

Ancak bu yöntemin temel sınırlılığı, biyopsi materyalinin değerlendirilmesine ilişkindir. Amiloid birikimlerinin tanımlanması için mikroskopik deneyim ve uzmanlık gereklidir.

Yapılan çalışmalara göre bu yöntem, özellikle AA, AL ve herediter TTR kaynaklı amiloidoz vakalarında tanı açısından etkili ve güvenilir bulunmuştur (110,111).

2.6 Genel bilgiler özet

AA amiloidoz, birçok farklı kronik inflamatuvar hastalık sonucunda ortaya çıkabilen, sistemik özellikte bir komplikasyondur. Her ne kadar epidemiyolojik olarak nadir bir tablo olarak kabul edilse de, etiyolojik çeşitliliği nedeniyle romatoloji, nefroloji, enfeksiyon hastalıkları, gastroenteroloji ve iç hastalıkları gibi farklı klinik branşlardan hekimler bu hastalıkla karşılaşma olasılığı taşımaktadır. AA amiloidozun en sık görülen ve tanıda dikkat çeken klinik belirtisi genellikle nonselektif proteinüri olup, bu bulgu idrar tetkiklerinde saptanabilir. Eğer hastalığa ilişkin tanı zamanında konulmaz ya da gecikirse, progresif seyirli böbrek hasarı gelişebilir ve bu durum zamanla kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir.

Kronik inflamatuvar hastalığı bulunan bireylerde, hastalığın erken evrelerinde tanı koyabilmek amacıyla, rutin olarak uygulanan idrar test çubuğu (dipstick) ile protein kaçağını saptamaya yönelik düşük maliyetli, pratik ve kolay uygulanabilir bir tarama testi kullanılması önem taşımaktadır. Bununla

birlikte, kesin tanının konulabilmesi için, etkilenen dokulardan alınacak biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi gereklidir. Alınan doku örneklerinde, immünohistokimyasal tekniklerle AA proteinine özgü antikolar kullanarak yapılan boyama işlemleri, genellikle doğru tanıya ulaşmak açısından yeterlidir. Bu antikolar ticari olarak temin edilebilmekte ve güvenilir sonuçlar vermektedir.

Hastalığın vücutta ne kadar yaygın olduğunu belirlemek ve zaman içerisinde amiloid birikimindeki değişimleri izlemek için, serum amiloid P (SAP) bileşenine dayalı sintigrafik görüntüleme yöntemleri oldukça faydalı olabilir. Bu teknik, özellikle noninvaziv oluşu nedeniyle klinik izlemde tercih edilmektedir.

AA amiloidozun tedavisinde temel amaç, inflamasyonun aktifliğini kontrol altına alarak ve SAA düzeylerini etkili şekilde baskılayarak amiloid birikimini durdurmaktır. Bu amaçla uygulanan tedavilerin etkinliğini artırmak için aynı zamanda destekleyici tedavi yaklaşımları da kullanılmalıdır. Ancak bazı hastalarda, altta yatan primer inflamatuvar hastalık hedefe yönelik tedavilere yanıt vermeyebilir. Bu gibi dirençli olgularda, SAA üretimini baskılayan veya amiloid birikimini doğrudan hedef alan yeni nesil tedavi stratejileri geliştirilmekte ve klinik araştırmalarda değerlendirilmektedir.3.Gereç ve yöntem

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul

Bu çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 08.01.25 tarihli ve E-20478486-050.04-930263 sayılı izni ile yapılmıştır.

3.2 Hasta Seçimi ve Materyalleri

Bu çalışmada, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2014-2024 yılları arasında sekonder (AA tipi) amiloidoz tanısı almış hastaların klinik ve demografik özellikleri retrospektif yöntemle değerlendirilecektir. Çalışmanın amacı, sekonder amiloidoz hastalarının tanılarındaki özelliklerini detaylı bir şekilde analiz etmek, etiyolojik faktörlerini ortaya koymak ve elde edilen verileri mevcut literatürle karşılaştırarak yorumlamaktır.

İlk aşamada, Patoloji Anabilim Dalı'nın dijital ve arşiv kayıtları taranarak 10 yıllık süreç içerisinde biyopsi ile sekonder amiloidoz tanısı konulmuş tüm olgular belirlendi. Bu hastalara ait temel demografik bilgiler – yaş, cinsiyet, tanı yılı ve tanı yaşı – düzenli bir şekilde kayıt altına alındı.

İkinci aşamada, hastalara ait klinik veriler ayrıntılı şekilde incelendi. Bu kapsamda; başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, hastalık başlangıcı ile tanı arasındaki süre, uygulanan medikal ve destek tedaviler, takip süresi ve mevcut tedaviye verilen yanıt gibi bilgiler detaylandırıldı. Aynı zamanda, bu hastalarda sekonder amiloidoza neden olan etiyolojik durumlar da değerlendirildi. Bu faktörler arasında geçirilmiş ya da aktif enfeksiyon hastalıkları, otoinflamatuar veya otoimmün romatolojik hastalıklar (örneğin; AAA, RA, AS), neoplastik süreçler ve diğer kronik inflammatuar durumlar analiz edildi.

Tanı süreciyle ilgili olarak, hastaların histopatolojik biyopsi raporları ayrıntılı şekilde gözden geçirildi ve amiloid birikimini doğrulayan veriler sistematik biçimde değerlendirildi. Tanı, klasik konvansiyonel boyama yöntemleri (örneğin Kongo red ile polarizan mikroskopisi) kullanılarak elde edilen

biyopsi materyalleri temel alınarak konmuştur. Böbrek biyopsileri başta olmak üzere, GIS biyopsileri, cilt altı yağ dokusu biyopsileri gibi farklı doku örneklerinden elde edilen veriler de dahil edildi.

Elde edilen veriler SPSS veya benzeri istatistiksel analiz programları aracılığıyla analiz edildi; tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra, etiyolojik nedenler ile klinik ve demografik değişkenler arasındaki ilişkiler çeşitli parametrik ve non-parametrik testler kullanılarak değerlendirildi. Verilerin analizi sonucunda sekonder amiloidozun ülkemizdeki dağılımı, hastalık spektrumu ve mevcut klinik yaklaşımlar konusundaki bilgiler literatürle kıyaslanarak ortaya konuldu.

Çalışma başlamadan önce Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan gerekli etik onay alınmıştır. Tüm hasta verileri gizlilik ve etik kurallara uygun biçimde anonimleştirilerek işlenecek ve yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacaktır.

Bu araştırma ile ülkemizde sekonder amiloidoz tanısı almış hastaların demografik, klinik ve patolojik açıdan detaylı profili ortaya konularak, hastalığın tanı, takip ve tedavi süreçlerine katkı sağlanması ve gelecekte yapılacak çalışmalara referans olacak verilerin sunulması amaçlanmaktadır.

3.3 İstatistiksel Yöntemler

Analizler, IBM SPSS Statistics Version 26.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Genel demografik özellikleri tanımlamak amacıyla tanımlayıcı analizler yapıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımının normalliğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı.

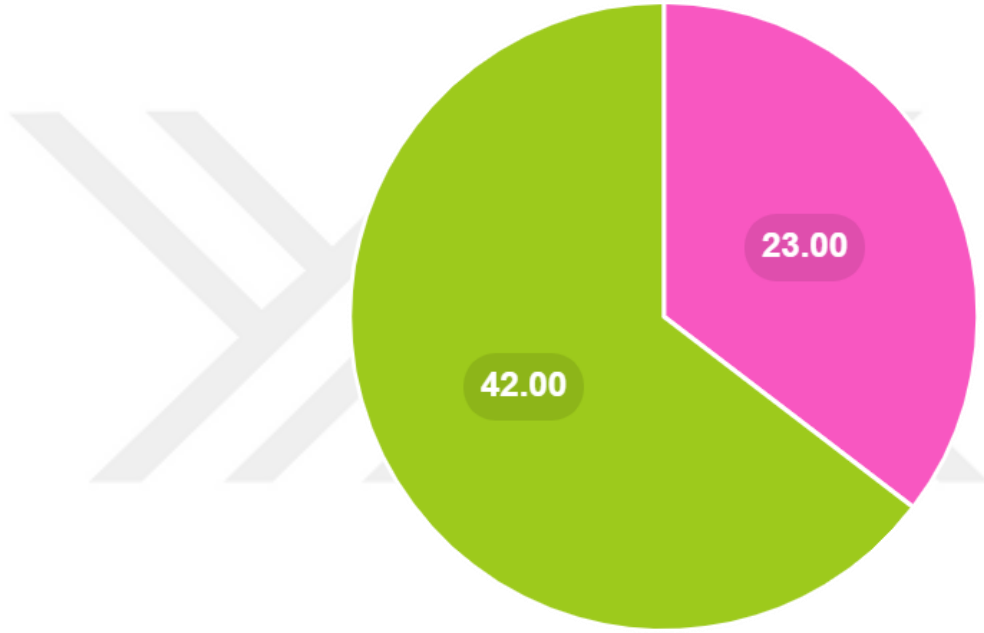
Tanımlayıcı istatistiklerde; sayısal değişkenler medyan (minimum–maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Parametrelerin hiçbirinin normal dağılım göstermemesi nedeniyle parametrik olmayan analiz yöntemleri tercih edildi.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2014 - Aralık 2023 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde biyopsiyle kanıtlı 42 erkek (%64,6), 23 kadın (%35,4) toplam 65 AA amiloidoz olgusu dahil edilmiştir. Bu hastaların yaşı 19 ile 86 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $58,1 \pm 13,8$ yıl olarak saptandı. Hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı Şekil 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Şekil 1. Sekonder amiloidoz tanılı hastaların cinsiyete göre dağılımı



Tablo 2. Amiloidozu olan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Yaş ortalaması \pm S.S.	Kişi Sayısı
Kadın	66.0 \pm 13.4	23 (%35.4)
Erkek	55.8 \pm 13.7	42 (%64.6)
Toplam	58.1 \pm 13,8	65 (%100)

(S.S: Standart sapma)

Çalışmaya dahil edilen toplam 65 hastanın 9 (%13,8)'unda HT, 5 (%7,7)'inde Diabetes Mellitus (DM), 2 (%3,1)'inde koroner arter hastalığı

(KAH) bulunmaktaydı. Hastaların 13 (%20,0)'ünde ise birden fazla komorbid hastalık (HT, KAH, DM) vardı. Komorbid hastalıkların dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Komorbid hastalıkların dağılımı

Komorbid Hastalıklar	Hasta sayısı
HT varlığı	9 (%13,8)
DM varlığı	5 (%7,7)
KAH varlığı	2 (%3,1)
≥1 komorbid hastalık	13 (%20,0)

HT – Hipertansiyon, DM- Diyabetes Mellitus, KAH- Kronik arter hastalığı

Hastaların 20'si (%30,8) aktif sigara içicisi, 4'ü (%21,5) sigarayı bırakmış ve 31'i (%47,7) hiç sigara içmemişti (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların sigara öyküsü

Sigara öyküsü	Hasta sayısı(%)
Aktif sigara içicisi	20 (%30,8)
Sigarayı bırakmış	14 (%21,5)
Hiç sigara içmemiş	31 (%47,7)

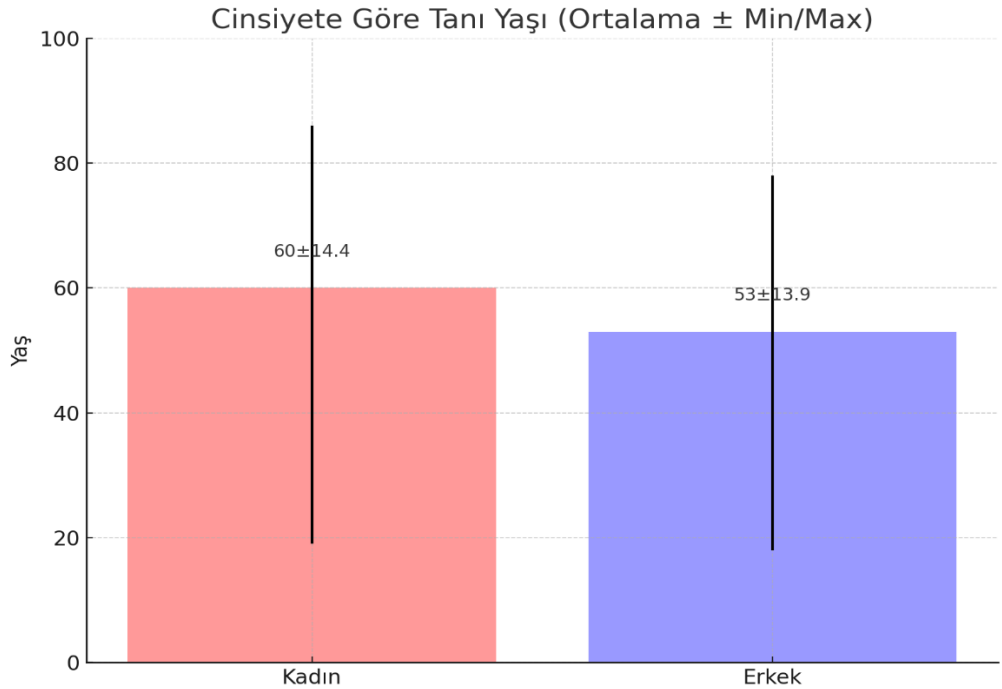
Hastaların başvuru şikayetleri arasında en sık bacaklarında şişlik (29 hasta (%44,6)) olmak üzere, karın ağrısı (5 hasta (%7,7) ve bulantı-kusma 3 (%4,6)) görüldü. Daha az görülen semptomlar arasında kaşıntı, kilo kaybı, yutma güçlüğü, nefes darlığı, gözde kitle, hematüri, boyunda şişlik ve dizde şişlik bulunmaktaydı. Hastaların en sık görülen fizik muayene bulguları ise Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. En sık görülen fizik muayene bulguları

Muayene bulguları	Hasta sayısı (%)
Pretibial ödem	29(44,6)
Dizde artrit	2(3,07)
Akciğerlerde ral	2(3,07)
Guatr	1(1,53)
Gözde kitle	1(1,53)

Hastalar semptomlar başladıktan ortalama $2,2 \pm 1,5$ ay sonra en erken 2 haftada en geç 6 ay sonra tanı almış. Genelde genç yaşta olan hastalar daha erken dönemde tanı almış.

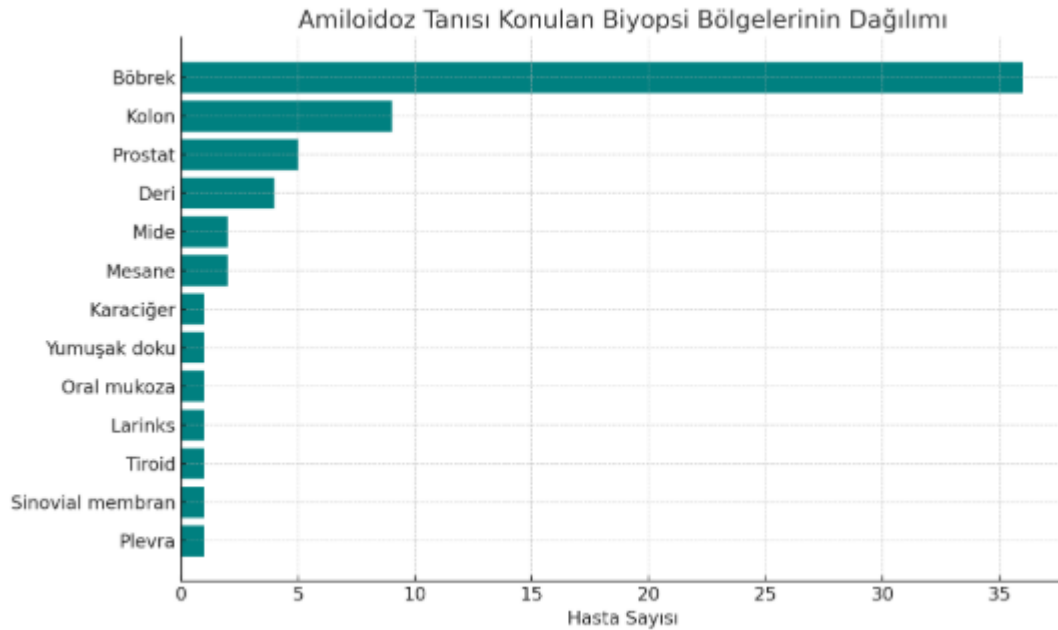
Kadınlar ortalama $60 \pm 14,4$ (19/86) yaşında, erkekler ise $53 \pm 13,9$ (18/78) yaşında tanı almış. Cinsiyete göre tanı yaşı Şekil-2'de gösterilmiştir. Hastaların 2 (%3,1)'inde aile öyküsü de mevcuttu.



Şekil 2. Cinsiyete göre tanı yaşı

Amiloidoz tanısı, farklı doku ve organlardan elde edilen biyopsi örnekleri ile konulmuştur. Biyopsi yapılan bölgelerin dağılımı incelendiğinde, en sık tercih edilen biyopsi bölgesi böbrek olup, toplam 36 hastada (%55,4) renal biyopsi ile tanı konulmuştur. Diğer biyopsi yerleri ise sırasıyla; kolon (n=9), prostat (n=5), deri (n=4), mide (n=2), mesane (n=2), karaciğer (n=1), yumuşak doku (n=1), oral mukoza (n=1), larinks (n=1), tiroid (n=1), sinovyal membran (n=1) ve plevra (n=1) olarak belirlenmiştir (Şekil 3). 3(%11.5) hastada aynı anda birden fazla romatolojik hastalık mevcut olduğu tespit edilmiştir.

Şekil 3. Biyopsi bölgelerinin dağılımı.



Hastaların %40,0'ında (26 hasta) altta yatan nedenin romatolojik hastalıklar olduğu, %60,0'ında (39 hasta) ise romatolojik olmayan nedenlerin bulunduğu tespit edilmiştir. Romatolojik hastalıklar dışındaki grubun 14'ünde, patoloji raporuna göre sekonder amiloidoz tanısı konulmasına rağmen altta yatan durum belirlenememiştir.

Altta yatan romatolojik hastalık olan hastaların 15(%65,2)'i kadın, 11(%26,2)'i ise erkekti. Romatolojik dışı nedenlerin olduğu grupta ise

8(%34,8)'i kadın, 31(%73,8)'i ise erkekti. Hastaların cinsiyetine göre altta yatan romatolojik hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p = 0,002).

Altta yatan nedenin romatolojik hastalık olduğu gruptaki hastaların 11(%16,9)'inde RA, 8(%12,3)'inde AAA, 4(%6,2)'ünde AS, 3(%4,6)'ünde gut, 2(%3,1)'inde Sjögren hastalığı, 1(%1,5)'inde sistemik vaskülit tespit edilmiştir.

Altta yatan nedenin romatolojik hastalık olmayan gruptaki hastaların 8(%12,3)'inde malignite, 7(10,8%)'inde Tuberkuloz, 6(%9,2)'sında Bronşektazi, 5(%7,7)'inde İnflamatuvar bağırsak hastalığı(İBH) saptanmıştır.

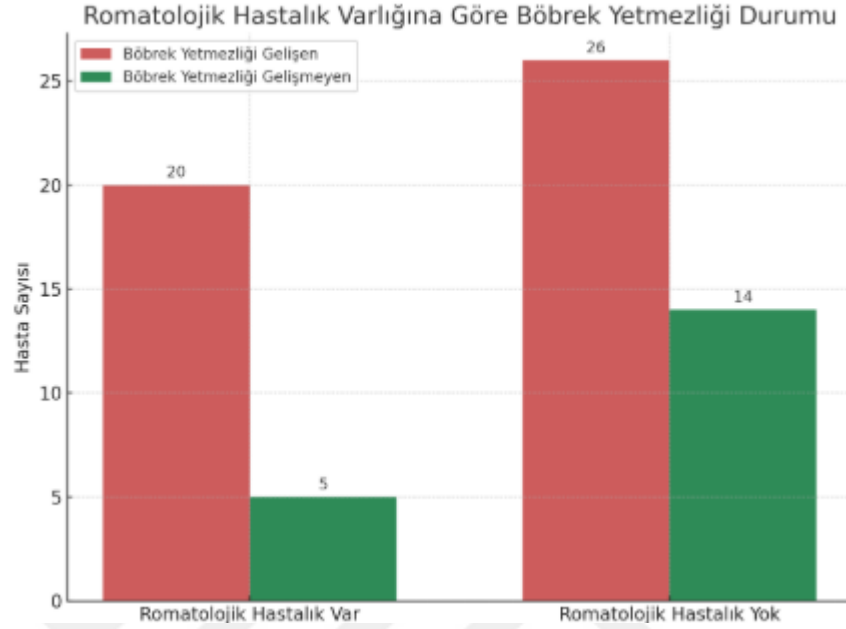
51 hastada sekonder nedenler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. AA amiloidoz'un sekonder geliştiği hastalıklar

Romatolojik hastalıklar	Hasta sayı (%)	Non romatolojik nedenler	
RA	11(%42.31)	Malignite	8(%32.0)
FMF	8(%30.77)	Tüberküloz	7(%28.0)
AS	4(%15.38)	Bronşektazi	6(%24.0)
GUT	3(%11.54)	İBH	5(%20.0)
Sjögren	2(%7.69)	Toplam	25 hasta
Vaskulit	1(%3.85)		
Toplam	26 hasta		

Organ tutulumu, 50 hastada (%76,9) gözlenmiştir. En sık tutulan organın böbrek olduğu, bu durumun ilerleyen dönemlerde böbrek yetmezliğine yol açtığı ve bazı hastalarda renal replasman tedavisi gereksinimi doğurduğu saptanmıştır. Hastaların 46'sında (%70,8) böbrek yetmezliği gelişmişken, 19'unda (%29,2) böbrek tutulumu izlenmemiştir. Böbrek yetmezliği gelişen hastaların 20'sinde (%79,6) romatolojik hastalık mevcutken, 26 hastada

(%66,7) romatolojik hastalık bulunmamaktadır (Şekil 4). Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,373$).

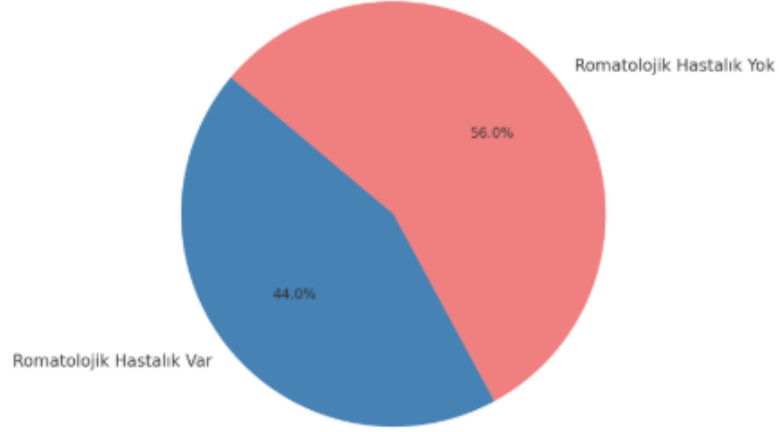


Şekil 4. Romatolojik hastalık varlığına göre böbrek yetmezliği

Hastaların 50'sinde (%76,9) nefrotik sendrom saptanmıştır. Bu hastaların 22'sinde (%84,6) altta yatan romatolojik hastalık mevcutken, 28'inde (%71,8) romatolojik hastalık izlenmemiştir. (Şekil5) Proteinüri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,229$). Böbrek yetmezliği gelişen hastaların 25'i (%38,5) renal replasman tedavisi almıştır. Bu hastalarda ortalama serum albümin düzeyi $2,5 \pm 0,8$ mg/dL olarak tespit edilmiştir.

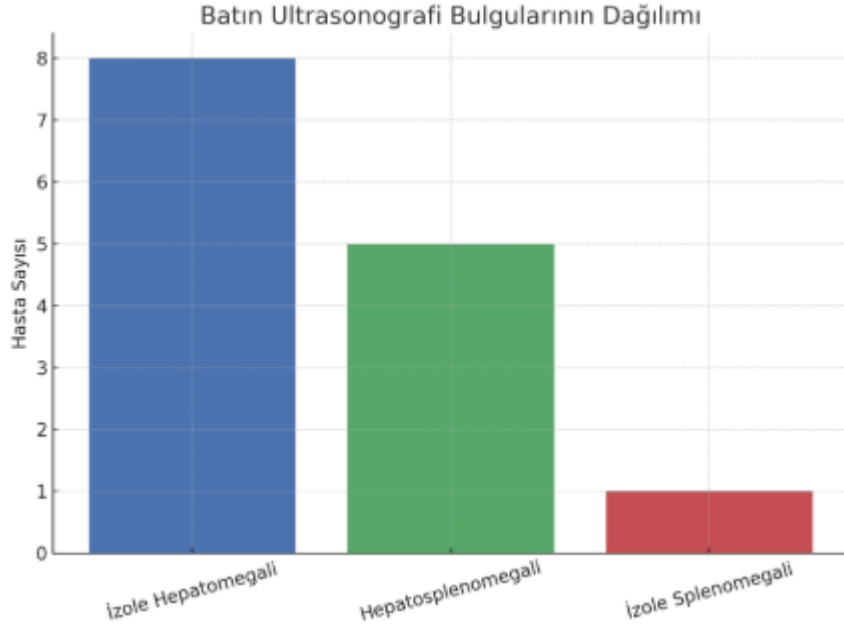
Şekil 5. Nefrotik sendrom ve romatolojik hastalık ilişkisi

Nefrotik Sendrom Gelişen Hastaların Romatolojik Hastalık Durumuna Göre Dağılımı



Çalışmaya dahil edilen hastalara yapılan batin ultrasonografi(USG) incelemelerinde; 8 hastada (%12,3) izole hepatomegali, 5 hastada (%7,7) hepatosplenomegali (HSM) ve 1 hastada (%1,5) izole splenomegali saptanmıştır (Şekil 6).

Altta yatan romatolojik hastalık mevcut olan hastaların 2'sinde (%7,7)'inde HSM, 4(%15.4)'ünde Hepatomegali, 1(%3.8)'inde ise izole splenomegali görülmüştür. Romatolojik hastalık saptanmayan grupta ise 3(%7,7) hastada HSM, 4(%10.3) hastada hepatomegali saptanmıştır. İkinci grupta izole splenomegali görülmemiştir. (Şekil6)



Şekil 6. Abdomen USG bulguları

Çalışma kapsamındaki hastaların 4'ünde (%6,2) kalp tutulumu saptanmıştır. Kalp tutulumu saptanan bu hastalardan yalnızca 1'inde (%3,8) altta yatan romatolojik hastalık (Sjögren) mevcutken, diğer 3 hastada romatolojik hastalık izlenmemiştir. Kalp tutulumu ile altta yatan romatolojik hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,527$).

Tablo 7. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri

Tetkik	Ortalama \pm SD	Min - Max	P değeri
Üre (mg/dL)	52,81 \pm 31,42	8,70 – 159,00	0,809
Kreatinin (mg/dL)	1,63 \pm 1,42	0,40 – 7,30	0,872
GFR (mL/dk/1.73m ²)	68,32 \pm 42,47	8,10 – 170,00	0,820
ALT (U/L)	18,10 \pm 19,43	1,00 – 143,00	0,161
AST (U/L)	22,07 \pm 14,62	8,00 – 89,00	0,159
Albümin (g/dL)	2,90 \pm 0,97	1,06 – 4,70	0,578
Sedimentasyon (mm/saat)	60,41 \pm 34,93	6,00 – 120,00	0,008
CRP (mg/dL)	3,28 \pm 4,87	0,10 – 23,00	0,002
Fibrinojen (mg/dL)	588,92 \pm 284,85	221,00 – 1299,00	0,002
WBC (10 ³ / μ L)	9,529 \pm 2,815	4,15 – 17,40	0,199
Hemoglobin (g/dL)	11,97 \pm 2,35	6,90 – 17,20	0,002
RDW (%)	15,47 \pm 2,07	11,70 – 21,10	0,000
PLT (10 ³ / μ L)	344,58 \pm 137,72	122,00 – 654,00	0,218
Nötrofil (10 ³ / μ L)	6,448 \pm 2,358	2,30 – 12,10	0,158
Lenfosit (10 ³ / μ L)	2,266 \pm 0,957	0,21 – 4,41	0,763
Monosit (10 ³ / μ L)	0,545 \pm 0,213	0,11 – 1,47	0,503

GFR- Glomerüler Filtrasyon Hızı, ALT- Alanin Aminotransferaz, AST- Aspartat Aminotransferaz, CRP- C-Reaktif Protein, WBC- Beyaz Kan Hücresi (Lökosit), RDW- Eritrosit Dağılım Genişliği, PLT – Trombosit,

Tanı anındaki sedimentasyon değerleri tüm hasta grubunda ortalama 60,4 \pm 34,9 mm/saat olarak saptanmıştır. Altta yatan romatizmal hastalığı olan hastalarda bu değer 71,52 \pm 30,18 mm/saat iken, romatizmal hastalığı olmayan grupta 51,17 \pm 36,39 mm/saat olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,008). Hastaların tanı anındaki kan değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Hastaların bir yıl sonraki sedimentasyon değerleri ortalama 49,6 \pm 29,5 mm/saat olarak saptanmıştır. Altta yatan romatizmal hastalığı olan grupta bu değer 57,6 \pm 28,4 mm/saat iken, romatizmal hastalığı olmayan grupta

43,0 ± 29,3 mm/saat olarak bulunmuştur. Sedimentasyon düzeyleri, altta yatan romatizmal hastalık varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,040).

Tanı anındaki ve bir yıl sonraki sedimentasyon değerlerindeki değişim Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Sedimentasyon seyri

Zaman Noktası	Grup	Sedimentasyon, mm/saat (Ort. ± SS)
Tanı anı	Tüm hastalar	60,4 ± 34,9
	Romatolojik hastalık (+)	71,52 ± 30,18*
	Romatolojik hastalık (-)	51,17 ± 36,39**
1 yıl sonrası	Tüm hastalar	49,6 ± 29,5
	Romatolojik hastalık (+)	57,6 ± 28,4*
	Romatolojik hastalık (-)	43,0 ± 29,3**

*p=0,008, **p=0,040

Tanı anında CRP düzeyi ortalama 3,2 ± 4,8 mg/dL olarak saptandı. Altta yatan romatizmal hastalığı olan hasta grubunda bu değer 4,4 ± 6,1 mg/dL, romatizmal hastalığı olmayan grupta ise 2,2 ± 3,3 mg/dL idi. Tanı anındaki CRP düzeyleri, altta yatan romatizmal hastalık varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekteydi (p = 0,002).

Bir yıl sonra ölçülen CRP düzeyi ortalama 5,0 ± 8,7 mg/dL idi. Bu değer, romatizmal hastalığı olan grupta 5,5 ± 9,4 mg/dL, olmayan grupta ise 4,5 ± 8,2 mg/L olarak saptandı. (p,0176)

Tanı anındaki ve bir yıl sonraki CRP değerlerindeki değişim Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. CRP seyri

Zaman Noktası	Tüm Grup (Ort. \pm SS)	Romatizmal Hastalık (+) (Ort. \pm SS)	Romatizmal Hastalık (-) (Ort. \pm SS)	p değeri
Tanı Anı	3,2 \pm 4,8	4,4 \pm 6,1	2,2 \pm 3,3	0,002
1 Yıl Sonra	5,0 \pm 8,7	5,5 \pm 9,4	4,5 \pm 8,2	0,176

Tanı anında hastaların ortalama fibrinojen düzeyi 588,9 \pm 284,8 mg/dL olarak saptandı. Altta yatan romatizmal hastalığı bulunan hasta grubunda bu değer 704,7 \pm 317,2 mg/dL iken, romatizmal hastalığı olmayan grupta 492,4 \pm 215,9 mg/dL olarak belirlendi. Tanı anındaki fibrinojen düzeyleri, altta yatan romatizmal hastalık varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermekteydi (p = 0,002).

Bir yıl sonraki değerlendirmede ise ortalama fibrinojen düzeyi 408,0 \pm 175,4 mg/dL idi. Romatizmal hastalığı olan grupta bu değer 426,5 \pm 208,5 mg/dL, olmayan grupta ise 392,5 \pm 144,2 mg/dL olarak ölçüldü. Ancak bu dönemdeki fibrinojen düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0,331).

Tanı anındaki ve bir yıl sonraki fibrinojen değerlerindeki değişim Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Fibrinojen seyri

Zaman Noktası	Tüm Grup (Ort. \pm SS)	Romatizmal Hastalık (+) (Ort. \pm SS)	Romatizmal Hastalık (-) (Ort. \pm SS)	p değeri
Tanı Anı	588,9 \pm 284,8	704,7 \pm 317,2	492,4 \pm 215,9	0,002
1 Yıl Sonra	408,0 \pm 175,4	426,5 \pm 208,5	392,5 \pm 144,2	0,331

Tanı anında hastaların ortalama ALT düzeyi $18,1 \pm 19,4$ U/L olarak saptandı. Romatizmal hastalığı olan hasta grubunda bu değer $18,5 \pm 27,0$ U/L, romatizmal hastalığı olmayan grupta ise $17,7 \pm 9,8$ U/L idi. Gruplar arasında ALT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,161$).

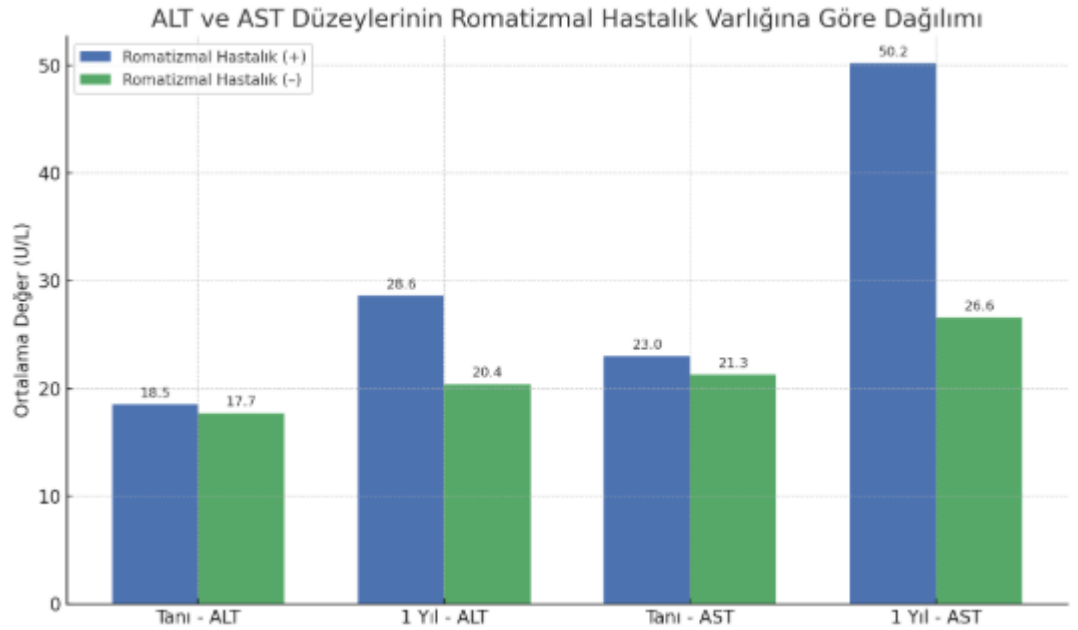
Bir yıl sonraki değerlendirmede ortalama ALT düzeyi $24,1 \pm 35,3$ U/L olarak tespit edildi. Romatizmal hastalığı olan grupta bu değer $28,6 \pm 50,6$ U/L, olmayan grupta ise $20,4 \pm 13,0$ U/L idi. Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,108$).

Tanı anında AST düzeyi ortalama $22,0 \pm 14,6$ U/L idi. Romatizmal hastalığı olan grupta $23,0 \pm 19,3$ U/L, olmayan grupta ise $21,3 \pm 9,2$ U/L olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,159$).

Bir yıl sonra ortalama AST düzeyi $37,4 \pm 77,9$ U/L olarak belirlendi. Romatizmal hastalığı olan grupta bu değer $50,2 \pm 114,5$ U/L, olmayan grupta ise $26,6 \pm 13,6$ U/L idi. Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,511$). Tanı anındaki ve bir yıl sonraki ALT/AST değerlerindeki değişim Tablo 11'de ve Şekil 7'de sunulmuştur.

Tablo 11. ALT ve AST seyri

Zaman Noktası	Parametre	Tüm Grup (Ort. ± SS)	Romatizmal Hastalık (+) (Ort. ± SS)	Romatizmal Hastalık (-) (Ort. ± SS)	p değeri
Tanı Anı	ALT	18,1 ± 19,4	18,5 ± 27,0	17,7 ± 9,8	0,161
	AST	22,0 ± 14,6	23,0 ± 19,3	21,3 ± 9,2	0,159
1 Yıl Sonra	ALT	24,1 ± 35,3	28,6 ± 50,6	20,4 ± 13,0	0,108
	AST	37,4 ± 77,9	50,2 ± 114,5	26,6 ± 13,6	0,511



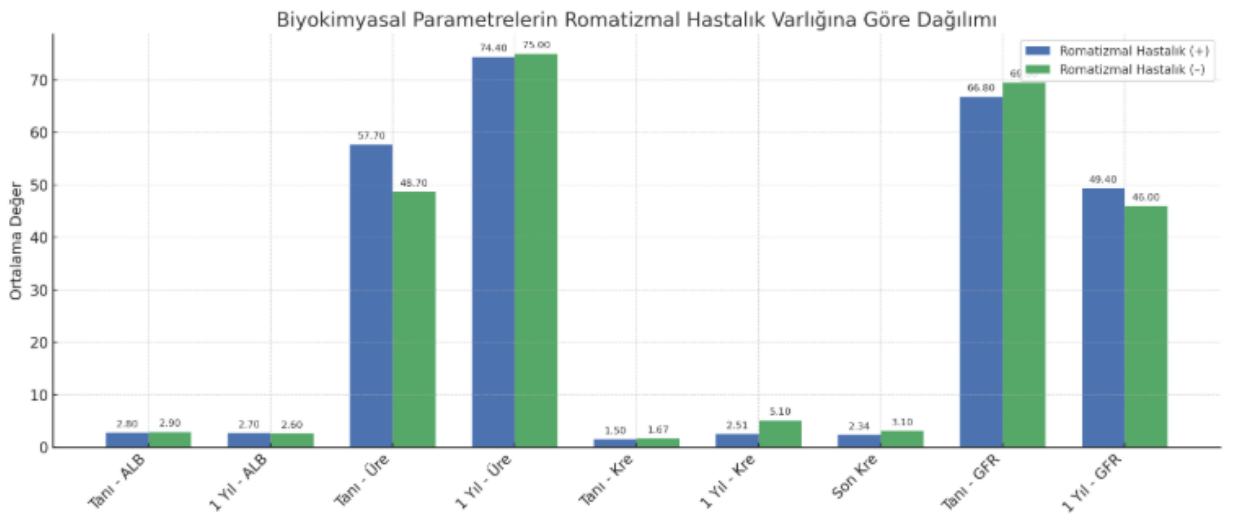
Şekil 7. ALT ve AST düzeyleri

Tanı anında hastaların ortalama albumin (ALB) düzeyi $2,9 \pm 0,9$ g/dL olarak saptandı. Romatizmal hastalığı olan grupta bu değer $2,8 \pm 1,0$ g/dL, olmayan grupta ise $2,9 \pm 0,9$ g/dL idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,578$). Bir yıl sonra ortalama ALB düzeyi $2,7 \pm 0,9$ g/dL olarak ölçüldü. Romatizmal hastalığı olanlarda $2,7 \pm 0,9$ g/dL, olmayanlarda ise $2,6 \pm 1,0$ g/dL idi ($p = 0,968$).

Üre düzeyine bakıldığında, tanı anındaki ortalama değer $52,8 \pm 31,4$ mg/dL idi. Romatizmal hastalığı olan grupta $57,7 \pm 39,8$ mg/dL, olmayan grupta ise $48,7 \pm 22,0$ mg/dL olarak saptandı ($p = 0,809$). Bir yıl sonra ortalama üre düzeyi $74,7 \pm 45,9$ mg/dL idi; bu değer romatizmal hastalığı olanlarda $74,4 \pm 48,7$ mg/dL, olmayanlarda ise $75,0 \pm 44,2$ mg/dL olarak bulundu ($p = 0,654$).

Kreatinin düzeyleri incelendiğinde, tanı anında ortalama kreatinin düzeyi $1,6 \pm 1,4$ mg/dL idi. Romatizmal hastalığı olan grupta $1,5 \pm 1,2$ mg/dL, olmayan grupta ise $1,67 \pm 1,60$ mg/dL olarak ölçüldü ($p = 0,872$). Bir yıl sonra bu değer ortalama $3,9 \pm 9,5$ mg/dL'ye yükseldi. Romatizmal hastalığı olan grupta $2,51 \pm 2,2$ mg/dL, olmayan grupta ise $5,1 \pm 12,6$ mg/dL idi ($p = 0,403$). Sistemde kayıtlı en son kreatinin düzeyi ise ortalama $2,7 \pm 2,3$ mg/dL olarak saptandı. Romatizmal hastalığı olan grupta bu değer $2,34 \pm 1,5$ mg/dL, olmayan grupta ise $3,1 \pm 2,7$ mg/dL idi ($p = 0,589$).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) tanı anında ortalama $68,3 \pm 42,4$ mL/dk/1,73 m² olarak belirlendi. Romatizmal hastalığı olan grupta $66,8 \pm 45,8$, olmayan grupta ise $69,5 \pm 40,2$ olarak ölçüldü ($p = 0,820$). Bir yıl sonra GFR ortalaması $47,6 \pm 37,3$ idi. Romatizmal hastalığı olanlarda bu değer $49,4 \pm 40,0$, olmayanlarda ise $46,0 \pm 35,5$ olarak saptandı ($p = 0,615$) (Şekil 8).



Şekil 8. Üre, Kreatinin, GFR, ALB değerleri

Tanı anında hastaların ortalama lökosit (WBC) değeri $9,3 \pm 4,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptandı. Romatizmal hastalığı olan grupta bu değer $9,89 \pm 3,26 \times 10^3/\mu\text{L}$, olmayan grupta ise $9,22 \pm 2,39 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi ($p = 0,199$). Bir yıl sonraki WBC ortalaması da $9,3 \pm 4,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ olup, romatizmal hastalığı olanlarda $9,25 \pm 4,72$, olmayanlarda ise $9,48 \pm 3,45$ olarak saptandı ($p = 0,713$).

Tanı anındaki hemoglobin (Hb) düzeyi ortalama $11,9 \pm 2,3$ g/dL olarak belirlendi. Romatizmal hastalığı olan grupta bu değer $10,7 \pm 1,67$ g/dL, olmayan grupta ise $12,9 \pm 2,4$ g/dL idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,002$). Bir yıl sonra Hb düzeyi $11,1 \pm 2,4$ g/dL'ye gerilemişti; romatizmal hastalığı olanlarda $10,1 \pm 2,09$ g/dL, olmayanlarda ise $11,9 \pm 2,5$ g/dL idi ($p = 0,011$).

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) tanı anında ortalama $15,4 \pm 2,0$ olarak bulundu. Romatizmal hastalığı olanlarda $16,5 \pm 2,07$, olmayanlarda ise $14,6 \pm 1,6$ idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Bir yıl sonraki RDW değeri $15,8 \pm 2,6$ olup; romatizmal hastalığı olan grupta $16,4 \pm 1,91$, olmayan grupta ise $15,4 \pm 3,1$ olarak belirlendi ($p = 0,003$).

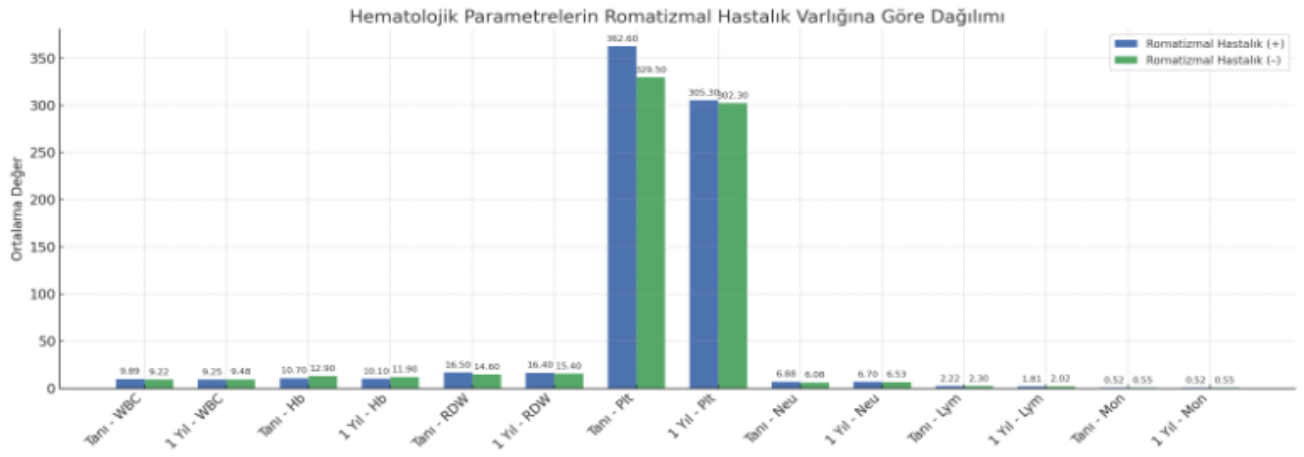
Trombosit sayısı tanı anında ortalama $344,5 \pm 137,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak hesaplandı. Romatizmal hastalığı olanlarda $362,6 \pm 141,2$, olmayanlarda $329,5 \pm 135,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi ($p = 0,218$). Bir yıl sonraki trombosit değeri ortalama $303,6 \pm 140,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi; romatizmal hastalığı olan grupta $305,3 \pm 170,1$, olmayan grupta ise $302,3 \pm 114,0$ olarak saptandı ($p = 0,846$).

Nötrofil düzeyi tanı anında ortalama $6,4 \pm 2,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi. Romatizmal hastalığı olan hastalarda $6,88 \pm 2,81$, olmayanlarda ise $6,08 \pm 1,87$ olarak bulundu ($p = 0,158$). Bir yıl sonraki nötrofil değeri $6,6 \pm 3,4$ olup, romatizmal hastalığı olanlarda $6,70 \pm 4,12$, olmayanlarda ise $6,53 \pm 2,93$ idi ($p = 0,654$).

Lenfosit değerleri tanı anında ortalama $2,2 \pm 0,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi. Romatizmal hastalığı olan grupta $2,22 \pm 0,95$, olmayan grupta ise $2,30 \pm 0,97$ olarak belirlendi ($p = 0,763$). Bir yıl sonra bu değer $1,9 \pm 1,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak ölçüldü; romatizmal hastalığı olan grupta $1,81 \pm 1,32$, olmayan grupta ise $2,02 \pm 1,03$ idi ($p = 0,366$).

Monosit düzeyi tanı anında ve bir yıl sonra aynı şekilde $0,5 \pm 0,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu. Romatizmal hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (tanı anı ve bir yıl sonrası için $p = 0,789$).

Hematolojik parametrelerin romatizmal hastalığa göre dağılımı Şekil 9'da verilmiştir. Hastaların 1 yıl sonraki kan değerlerinin ve romatolojik hastalık ilişkisinin seyri ise tablo 12'de gösterilmiştir.



Şekil 9. Hematolojik parametreler

Tablo 12. 1 yıl sonraki kan değerleri ve romatolojik hastalık ilişkisi

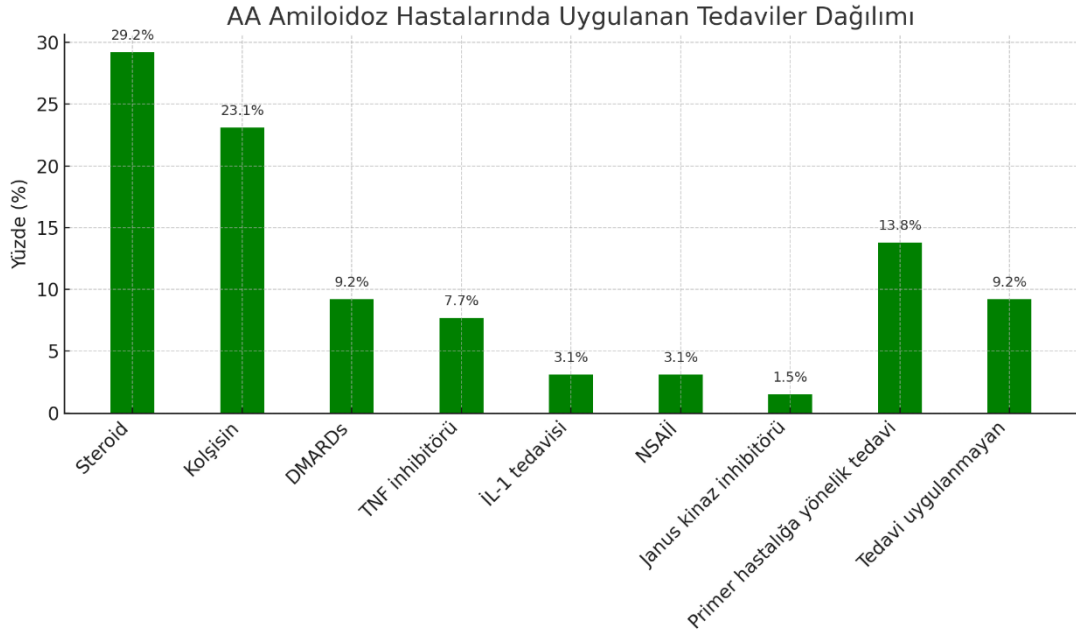
Tetkik	Romatolojik hastalık var	Romatolojik hastalık yok	P değeri
Üre (mg/dl)	57,74±39,84	47,70±22,04	0,654
Kreatinin (mg/dl)	1,58±1,21	1,67±1,60	0,403
GFR (mL/dak/1.73 m ²)	66,84±45,82	69,57±40,22	0,615
ALT (U/L)	18,52±27,05	17,76±9,85	0,108
AST (U/L)	23,08±19,39	21,23±9,25	0,511
Albumin (mg/dl)	2,88±1,02	2,92±0,95	0,968
Sedimentasyon (mm/saat)	71,52±30,17	51,16±36,38	0,040
CRP (mg/dl)	4,49±6,11	2,27±3,31	0,176
Fibrinojen (mg/dl)	704,72±317,22	492,43±215,91	0,331
WBC (10 ³ /μL)	9,890±3,266	9,228±2,391	0,713
Hemoglobin (g/dL)	10,79±1,67	12,96±2,40	0,011
RDW (%)	16,53±2,07	14,60±1,64	0,003
PLT (10 ³ /μL)	362,64±141,29	329,53±135,21	0,846
Nötrofil (10 ³ /μL)	6,882±2,813	6,087±2,813	0,654
Lenfosit (10 ³ /μL)	2,223±0,954	2,302±0,974	0,366
Monosit (10 ³ /μL)	0,528±0,213	0,559±0,216	0,503

GFR- Glomerüler Filtrasyon Hızı, ALT- Alanin Aminotransferaz, AST- Aspartat Aminotransferaz, CRP- C-Reaktif Protein, WBC- Beyaz Kan Hücresi (Lökosit), RDW- Eritrosit Dağılım Genişliği, PLT – Trombosit,

Tedavi kısmına bakıldığında, hastaların %29,2'si steroid, %23,1'i kolşisin, %9,2'si DMARDs (Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar), %7,7'si TNF inhibitörü, %3,1'i interlökin-1(İL-1) tedavisi, %3,1'i NSAİİ (Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar), %1,5'i Janus kinaz inhibitörü ve %13,8'i ise primer hastalığına yönelik tedavi almıştır. Ayrıca, %9,2'lik bir gruba tedavi

uygulanmamıştır. Şekil 10'da sekonder amiloidoz patolojisi bulunan hastaların aldığı tedaviler verilmiştir.

Şekil 10. AA amiloidoz hastalarında uygulanan tedavilerin dağılımı



Alta yatan romatolojik hastalığı olan hastaların 9(%34,6)'sı steroid, 3(%11,5)'ü DMARDs, 4(%15,4)'ü Anti-TNF, 6(%23,1)'i kolşisin, 2(%7,7)'i İL-1, 1(%3,8)'i JAK inhibitörü, 1(%3,8)'i ise NSAİİ tedavisi almıştır. Tablo 13'te romatolojik hastalığı olan ve olmayan hastaların ayrı ayrı aldıkları tedaviler gösterilmiştir.

Tablo 13. Sekonder amiloidoz tanılı hastaların tedavisinin romatolojik hastalıkla ilişkisi.

Tedavi	Romatolojik hastalık var	Romatolojik hastalık yok
Kolşisin	6(%23,1)	9(%23.1)
Steroid	9(%34.6)	10(%25.6)
DMARDS	3(%11.5)	3(%7.7)
Anti-tnf	4(%15.4)	1(%2.6)
İL-1	2(%7.7)	0(%0.0)
Jak inhibitör	1(%3.8)	0(%0.0)
NSAİİ	1(%3.8)	1(%2.6)
Primer hastalığa yönelik tedavi	0(%0.0)	9(%23.1)
Hiç tedavi almamış	0(%0.0)	6(%15.4)

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2014-2023 yılları arasında biyopsi ile tanısı doğrulanmış 65 AA amiloidoz hastasının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların %64,6'sının erkek olması, literatürde AA amiloidozun erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. (112) Kadın hastaların tanı yaşlarının erkeklere göre belirgin şekilde daha ileri olması ($66,0 \pm 13,4$ vs. $55,8 \pm 13,7$ yıl), hastalığın kadınlarda daha geç tanı aldığını düşündürmektedir. (113) Bunun, hastalığın kadınlarda daha uzun süre belirti vermeden seyretmesi veya tanı sürecinde daha az agresif yaklaşılmamasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Hastaların yaklaşık beşte birinde HT, DM ve KAH gibi komorbiditelerin bulunması, AA amiloidozun sıklıkla sistemik hastalıklarla birlikte seyrettiğini göstermektedir. AA amiloidozu, özellikle böbreklerde hasara neden olarak hipertansiyona yol açabilir. Böbrek fonksiyonlarının bozulduğu hastalarda hipertansiyonun yaygın olduğu bilinmektedir (114). Diyabet ile AA amiloidozu arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. SAA düzeyleri Tip 2 DM hastalarında önemli ölçüde daha yüksektir ve inflamasyon, insülin direnci ve zayıf lipid metabolizması belirteçleriyle ilişkilidir(115).114 ü buradan sildim

Sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde, hastaların %30,8'inin aktif içici olması dikkat çekici olup, sigaranın inflamasyonu tetikleyici etkisi dolayısıyla dolaylı bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (116). Ancak çalışmamızda sigara kullanımı ile hastalık şiddeti arasında doğrudan bir ilişki saptanmadı. Ancak çalışmamızda, hastalık grupları arasında sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastaların tanı alma süresi ortalama 2,2 ay olarak hesaplandı. Bu sürenin literatürde bildirilen ortalamaya göre daha kısa olması, merkezimizdeki yüksek farkındalık ve etkin tanı yöntemleriyle açıklanabilir (112). Ancak bazı hastalarda bu sürenin altı aya kadar uzadığı göz önüne alındığında, hastalığın değişken semptomlarla seyretmesinin tanı sürecini zorlaştırmaya devam ettiği anlaşılmaktadır (86), (87).

Hastalarımızda en sık karşılaşılan başvuru yakınması bacaklarda şişlik olup, bu bulgu nefrotik sendrom varlığına işaret etmektedir. Pretibial ödemin en sık fizik muayene bulgusu olarak kaydedilmesi, böbrek tutulumu ve buna bağlı proteinüri ile örtüşmektedir (117). Eklem bulguları (örneğin dizde artrit), romatolojik hastalıkların varlığı ile ilişkili olabilir. Literatürde de AA amiloidozun inflamatuvar hastalıklarla yakın ilişkisi olduğu bildirilmiştir (118).

Nadiren görülen karın ağrısı, bulantı-kusma gibi GİS belirtileri ise amiloid birikiminin sindirim sistemini tutmasına bağlı olabilir (119). Yine az sayıda hastada saptanan kilo kaybı ve kaşıntı gibi bulgular, hastalığın sistemik etkilerinin bir yansıması olarak değerlendirilebilir (120).

Tanı konulan hastalarda en sık biyopsi yapılan organ böbrek olmuş (%55,4). Bu da renal biyopsinin AA amiloidoz tanısında sıkça tercih edilen güvenilir bir yöntem olduğunu desteklemektedir (24). Diğer dokular arasında kolon, prostat ve deri gibi bölgelerin yer alması, hastalığın yaygın sistemik tutulum potansiyelini göstermektedir (121).

AA amiloidoza yol açan en yaygın romatizmal hastalıklar RA, juvenil idiyopatik artrit, AS ve AAA gibi kalıtsal otoinflamatuvar sendromlardır (122). Çalışmamızda, hastaların %40'ında romatolojik hastalıkların eşlik ettiği görülmüş olup, en sık RA, FMF ve AS saptanmıştır. Bu sonuç, AA amiloidozun kronik inflamasyon temelli hastalıklar zemininde geliştiğini desteklemektedir. (118,123) AA amiloidozu olan 71 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, bilinen herhangi bir altta yatan hastalığı olmayan hastalar (n=11, %16) idiyopatik AA amiloidozu olarak kabul edilmiştir (124). Bizim çalışmamızda, hastaların %21,5'i idiyopatik AA olarak değerlendirilmiştir.

Romatolojik hastalık görülen grupta kadın oranının, romatolojik olmayan grupta ise erkek oranının daha yüksek olması, bu iki grup arasında cinsiyete bağlı farklılıkları düşündürmektedir (125).

Romatolojik olmayan nedenler arasında en sık malignite, tüberküloz ve bronşektazi yer almakta olup, enfeksiyonların özellikle Türkiye gibi ülkelerde hala önemli bir risk faktörü olduğu söylenebilir (121). 2002 yılındaki

çok merkezli çalışmada %10 ile tüberküloz AA-amiloidoz nedenleri arasında yer almakta idi (126).

Hastaların %76,9'unda organ tutulumu saptanmış ve böbrek bu anlamda en sık etkilenen organ olmuştur. Renal yetmezlik gelişen hastaların %38,5'inde renal replasman tedavisi uygulanmıştır ve bu hastalarda albümin düzeyinin düşük olması ($2,5 \pm 0,8$ mg/dL) dikkat çekicidir (28).

Nefrotik sendrom gelişen hastaların %84,6'sında romatolojik hastalık bulunması, bu grup için daha yüksek renal tutulum riski olabileceğini düşündürmektedir (118). Ancak proteinüri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması ($p=0,229$), renal hasarın çok faktörlü olduğunu düşündürmektedir (87).

Batın ultrasonografisiyle değerlendirilen hastalarda HSM ve izole hepatomegali gibi bulgular saptanmış olup, bu da RES sisteminde birikim olabileceğini göstermektedir (127). Kalp tutulumu ise %6,2 oranında görülmüş ve çoğunluğu romatolojik hastalığı olmayan hastalarda saptanmıştır. Bu durum, AA amiloidozda kardiyak tutulumun AL tipine göre daha nadir olduğunu desteklemektedir (120).

Sedimentasyon, CRP ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçlerin tanısında yüksek olması, kronik inflamasyonun etkisini ortaya koymaktadır. Özellikle sedimentasyon değeri, romatizmal hastalığı olan grupta daha yüksek bulunmuştur (90,123). Bu fark bir yıl sonra da devam etmiştir.

CRP ve fibrinojen değerleri de benzer eğilim göstermiştir. İlk değerlendirmede anlamlı fark saptansa da, bir yıl sonraki değerlerde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlılıktan uzaklaşmıştır (87)(128).

Hemoglobin ve RDW değerleri açısından da anlamlı farklılıklar saptanmış, özellikle romatizmal hastalığı olan grupta anemi daha belirgin bulunmuştur (129).

Tedaviye bakıldığında, hastaların %29,2'si steroid, %23,1'i kolşisin, daha az kısmı ise DMARDs, TNF inhibitörü ve diğer biyolojik ajanlarla tedavi

almıştır. Özellikle romatolojik hastalığı olan grupta hedefe yönelik tedavi oranlarının daha yüksek olması dikkat çekicidir (118,123).

Bu sonuçlar, AA amiloidozda inflamasyonun erken ve etkili bir şekilde baskılanmasının hastalık seyri üzerinde belirleyici bir rol oynadığını desteklemektedir.

AA amiloidozun geniş etiyolojik yelpazesi ve sistemik tutulum paternleri göz önünde bulundurulduğunda, hastalık yönetiminde erken tanı, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ve multidisipliner izlem süreçlerinin önemi bir kez daha ortaya konmuştur (28)(130).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, Türkiye'deki AA amiloidoz hasta popülasyonuna ilişkin hastalık seyrini anlamaya yönelik önemli veriler sunmaktadır. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2014-2023 yılları arasında biyopsi ile doğrulanan 65 AA amiloidoz olgusunun retrospektif olarak incelenmesiyle elde edilen bulgular, hastalığın klinik spektrumunu, tanı sürecinde karşılaşılan güçlükleri ve organ tutulum paternlerini detaylı bir şekilde ortaya çıkarmıştır.

Çalışmada hastaların çoğunluğunun erkek olması, AA amiloidozda cinsiyet temelli risk dağılımının erkekler lehine farklılaştığını düşündürmektedir. Öte yandan, kadın hastalarda tanının daha ileri yaşlarda konulması, hastalığın kadınlarda daha uzun süre subklinik seyretmesi veya tanı sürecinde sistemik gecikmelere maruz kalınması ile açıklanabilir.

Çalışmada en sık gözlenen başvuru yakınmalarının bacaklarda ödem ve nefrotik sendrom bulguları olması, AA amiloidozun primer olarak böbrek tutulumuyla karakterize olduğunu göstermektedir. Hastaların %70'inden fazlasında böbrek yetmezliği gelişmesi ve %38,5'inde renal replasman tedavisi ihtiyacının ortaya çıkması, hastalığın renal sistem üzerindeki etkisini ve tanı gecikmesinin yol açabileceği ağır klinik sonuçları açıkça ortaya koymaktadır.

Kronik inflamatuvar hastalıklar, özellikle Romatoid artrit (RA) ve Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), AA amiloidoz gelişiminde başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu hastalarda sedimentasyon hızı, CRP ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçlerin belirgin şekilde yüksek olması, inflamasyonun hastalık patogenezindeki merkezi rolünü doğrulamaktadır.

Öte yandan, romatolojik hastalık öyküsü bulunmayan bireylerde de anlamlı renal tutulumun saptanması, hastalık gelişiminde yalnızca altta yatan patolojinin değil, inflamatuvar sürecin süresi ve etkin kontrolünün de kritik bir rol oynadığını desteklemektedir.

Çalışmanın öne çıkan bulgularından biri, tanı sırasında yüksek bulunan inflamasyon belirteçlerinin bir yıllık izlemde dahi yüksek seyrini sürdürmesidir. Bu bulgu, bazı hastalarda tedaviye rağmen inflamatuvar sürecin yeterince

kontrol altına alınamadığını ve bunun hastalık progresyonunu tetikleyebileceğini düşündürmektedir.

Hemoglobin düzeylerindeki azalma ve RDW değerlerindeki artış, özellikle romatizmal hastalığı olan hastalarda anlamlı bulunmuş olup, bu bulgular söz konusu grupta daha belirgin bir inflamatuvar anemi gelişimine işaret etmektedir.

Tedavi stratejileri incelendiğinde, hastaların önemli bir kısmının immünsüpresif ve biyolojik ajanlarla tedavi edilmekte olduğu tespit edilmiştir. Romatolojik hastalık öyküsü bulunan bireylerde daha sık hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının tercih edilmesi, bu grubun daha yoğun ve dikkatli bir izlem sürecinden geçmiş olabileceğini düşündürmektedir.

AA amiloidoz, heterojen klinik bulgulara sahip, sistemik etkilere yol açabilen ve genellikle ileri evrede tanı alabilen bir hastalık olup, inflamasyonun etkin bir biçimde kontrol altına alınamaması durumunda ciddi organ hasarlarına neden olabilmektedir. Bu bağlamda, hastalığın etiyolojik sebeplerinin erken tanınması, inflamasyonun sürekli izlenmesi ve multidisipliner bir yaklaşım ile yönetilmesi, hastalık prognozunun iyileştirilmesinde kritik öneme sahiptir.

Öneriler

-Erken tanı farkındalığı artırılmalıdır: AA amiloidoz tanısının genellikle geç konulduğu gözlemlenmiş olup, özellikle inflamatuvar hastalık öyküsü bulunan bireylerde erken tarama yöntemlerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir.

-Biyopsi protokolleri genişletilmelidir: Tanı sürecinin altın standardı olan biyopsi yalnızca renal tutulumla sınırlı olmamalı; gerektiğinde diğer organlardan biyopsi alınarak, sistemik tutulumun ayrıntılı değerlendirilmesi sağlanmalıdır.

-Romatolojik hastalıkların kontrolü kritik önemdedir: FMF, RA gibi hastalıkların uzun süreli inflamasyonu, AA amiloidoza zemin hazırlayabileceği için, bu hastalıkların tedavisinde etkili ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının erken dönemde uygulanması büyük önem taşımaktadır.

-Laboratuvar belirteçleri izlemde kullanılmalıdır: Sedimentasyon, CRP, fibrinojen ve RDW gibi inflamasyon göstergeleri, hem tanı anında hem de takip aşamalarında hastalık seyrini izlemek için kullanılabilir.

-Multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir: Nefroloji, romatoloji, enfeksiyon hastalıkları ve patoloji gibi branşların birlikte çalışarak hasta yönetimini üstlenmesi, AA amiloidozun etkin yönetimi için gereklidir.

-Tedavi algoritmaları bireyselleştirilmelidir: Romatizmal hastalıkları bulunan bireylerde biyolojik tedavilerin öncelikli olarak değerlendirilmesi, diğer hastalarda ise altta yatan etiyojolojiye dayalı tedavi stratejilerinin belirlenmesi önerilmektedir.

-Gelecek araştırmalar geniş kohortlarla yürütülmelidir: Bu çalışmanın bulguları, daha geniş örneklem gruplarıyla doğrulanmalı ve uzun dönem prognoz üzerine daha ayrıntılı çalışmalar yapılmalıdır.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, kliniğimizde AA amiloidoz tanısı konan ve takip edilen hastaların demografik klinik ve etiyolojiye yönelik veriler retrospektif olarak araştırılmıştır. Çalışmanın amacı, bu hastaların primer etiyolojik faktörlerini tespit ederek, ulusal ve uluslararası literatürle karşılaştırmalı bir analiz yapmaktır.

Hastalar ve Yöntem: 2015–2024 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi'nde biyopsi ile tanısı doğrulanmış 65 AA amiloidoz hastası retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların demografik bilgileri, yaş, cinsiyet ve tanı tarihi gibi temel verileri içerecek şekilde toplanmıştır.

Bulgular: Hastaların %64,6'sı erkek, %35,4'ü kadın olup, yaş ortalaması 58,1±13,8 yıldır. Kadın hastalar, erkeklere kıyasla daha ileri yaşlarda tanı almıştır. En sık başvuru semptomu bacaklarda şişlik (%44,6) ve fizik muayene bulgusu pretibial ödemdir. Tanı, semptom başlangıcından ortalama 2,2 ay sonra konulmuştur. En sık biyopsi yapılan organ böbrek olup, hastaların %55,4'ü renal biyopsi ile tanı almıştır. Altta yatan hastalık %78,5 oranında saptanmış, bunların %40'ı romatolojik (RA, AAA, AS vb.) ve %60'ı romatolojik olmayan (malignite, tüberküloz, bronşektazi vb.) nedenlerdir. Organ tutulumunun %76,9 oranında görüldüğü ve en sık böbreğin etkilendiği bulunmuştur. Nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği sırasıyla %76,9 ve %70,8 oranında tespit edilmiştir. Renal replasman tedavisi gereksinimi %38,5'tir. Romatolojik hastalığı olan hastalarda sedimentasyon, CRP, fibrinojen ve RDW gibi inflamatuvar belirteçler anlamlı derecede daha yüksektir, ayrıca anemi de daha belirgindir. Tedavi olarak, en sık steroid (%29,2) ve kolşisin (%23,1) kullanılmış, romatolojik hastalığı olanlarda biyolojik ajanlar daha yaygın olarak tercih edilmiştir. Tedavisiz kalan hasta oranı ise romatolojik hastalığı olmayanlarda daha yüksektir.

Sonuç: Bu retrospektif çalışmada, hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır. Böbrek tutulumunun ve nefrotik sendromun en sık görülen klinik bulgular arasında olduğu saptanmıştır. Romatolojik hastalıklar, AA amiloidozun en yaygın etiyolojik nedenleri arasında yer almakta, inflamatuvar belirteçlerin özellikle bu grupta yüksek seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir.

Tedavi olarak, immünsüpresif ve biyolojik ajanlar sıklıkla kullanılmıştır. Erken tanı ve inflamasyonun etkin kontrolü AA amilodozun klinik seyrinde kritik öneme sahiptir.



8. ABSTRACT

Objective:

In this study, the demographic, clinical, and etiological data of patients diagnosed with and followed for AA amyloidosis in our clinic were retrospectively analyzed. The aim of the study is to identify the primary etiological factors in these patients and to perform a comparative analysis with national and international literature.

Patients and Methods:

Between 2014 and 2023, 65 patients with biopsy-confirmed AA amyloidosis at Manisa Celal Bayar University were retrospectively analyzed. Basic demographic data, including age, sex, and date of diagnosis, were collected for these patients.

Results:

Of the patients, 64.6% were male and 35.4% were female, with a mean age of 58.1 ± 13.8 years. Female patients were diagnosed at a significantly older age compared to males. The most common presenting symptom was leg swelling (44.6%), and the most frequent physical examination finding was pretibial edema. The mean duration from symptom onset to diagnosis was 2.2 months. The most commonly biopsied organ was the kidney, with 55.4% of patients diagnosed through renal biopsy. An underlying disease was identified in 78.5% of cases, of which 40% were rheumatologic (e.g., RA, FMF, AS) and 60% were non-rheumatologic (e.g., malignancy, tuberculosis, bronchiectasis). Organ involvement was detected in 76.9% of patients, with the kidney being the most frequently affected organ. Nephrotic syndrome and renal failure were observed in 76.9% and 70.8% of patients, respectively. The need for renal replacement therapy was noted in 38.5% of cases.

Inflammatory markers such as erythrocyte sedimentation rate, CRP, fibrinogen, and RDW were significantly higher in patients with rheumatologic diseases, who also exhibited more pronounced anemia. Regarding treatment, steroids (29.2%) and colchicine (23.1%) were the most commonly used therapies, with biological agents more frequently administered in patients with rheumatologic diseases. Conversely, the rate of untreated

patients was higher among those without an underlying rheumatologic condition.

Conclusion:

In this retrospective study, the majority of patients were male. Kidney involvement and nephrotic syndrome were identified as the most common clinical manifestations. Rheumatologic diseases were among the most frequent etiological factors of AA amyloidosis, with inflammatory markers notably elevated in this subgroup. Immunosuppressive and biological agents were commonly used in treatment. Early diagnosis and effective control of inflammation are critical for the clinical course of AA amyloidosis.



9. KAYNAKLAR

1. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The Systemic Amyloidoses. *New England Journal of Medicine*. 1997 Sep 25;337(13):898–909.
2. Patel AL, Jayaram S, Shaikh WA, Basavaraj A, Patel H, Malaviya AP, et al. Primary systemic amyloidosis. *J Assoc Physicians India*. 2004 Apr;52:335–7.
3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S ichi, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016 Oct 1;23(4):209–13.
4. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Aug 7;349(6):583–96. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra023144>
5. Freudenthaler S, Hegenbart U, Schönland S, Behrens HM, Krüger S, Röcken C. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract—a retrospective observational study on 542 patients. *Virchows Arch*. 2016 May;468(5):569–77.
6. Bellotti V, Mangione P, Merlini G. Review: Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis—The Archetype of Structural and Pathogenic Variability. *J Struct Biol*. 2000 Jun;130(2–3):280–9.
7. Kyle R, Linos A, Beard C, Linke R, Gertz M, O’Fallon W, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989 [see comments]. *Blood*. 1992 Apr 1;79(7):1817–22.
8. Bellotti V, Merlini G, Bucciarelli E, Perfetti V, Quaglini S, Ascari E. Relevance of class, molecular weight and isoelectric point in predicting human light chain amyloidogenicity. *Br J Haematol*. 1990 Jan 7;74(1):65–9.
9. Hurler MR, Helms LR, Li L, Chan W, Wetzel R. A role for destabilizing amino acid replacements in light-chain amyloidosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994 Jun 7;91(12):5446–50.
10. Patil PR, Warpe BM. Primary Localized Vesical Amyloidosis Mimicking Bladder Carcinoma: A Case Report. *Iran J Pathol*. 2016;11(5):448–51.

11. Lal A, Akhtar J, Khan MS, Chen Y, Yaron Goldman. Primary endobronchial amyloidosis: A rare case of endobronchial tumor. *Respir Med Case Rep*. 2018;23:163–6.
12. Iida T, Yamashita K, Nakase H. Localized Gastrointestinal AL λ Amyloidosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Sep;16(9):e93.
13. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984 May;120(3):885–90.
14. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. Visualization of A β 42(43) and A β 40 in senile plaques with end-specific A β monoclonals: Evidence that an initially deposited species is A β 42(43). *Neuron*. 1994 Jul;13(1):45–53.
15. Cummings JL. Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2004 Jul;351(1):56–67.
16. Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigo-Pelfrey C, Mellon A, Ostaszewski BL, et al. Amyloid β -peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*. 1992 Sep;359(6393):322–5.
17. Gong Y, Chang L, Viola KL, Lacor PN, Lambert MP, Finch CE, et al. Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003 Sep 2;100(18):10417–22.
18. Kutlu O, Ecirli Ş, Aygün S, Ünsal İ, Keskin M, Sakin A, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy: A Case Report and Literature Update. *Haseki Tıp Bülteni*. 2015 Mar 5;53(1):92–4.
19. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T. Endocrine Involvement in Systemic Amyloidosis. *Endocrine Practice*. 2010 Nov;16(6):1056–63.
20. Borowicz J, Gillespie M, Miller R. Cutaneous amyloidosis. *Skinmed*. 2011;9(2):96–100; quiz 101.
21. Hashimoto K. Cutaneous amyloidoses. In Demis DJ TBBWRS eds. CD 19th revision, PJLC 1992; 12 21: 1 13. Hashimoto K. Cutaneous amyloidoses. In Demis DJ, Thiers BH, Burgdorf WHC, Raimer SS, eds. *Clinical Dermatology*, 19th revision, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992; 12-21: 1-13. . Hashimoto K Cutaneous amyloidoses In Demis DJ,

- Thiers BH, Burgdorf WHC, Raimer SS, eds *Clinical Dermatology*, 19th revision, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992; 12-21: 1-13 .
22. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021 Mar 14;289(3):268–92.
 23. Fernandez de Larrea C VLMP et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *B* 2015; 125: 2239–44. Fernandez de Larrea C, Verga L, Morbini P et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood* 2015; 125: 2239–44. Fernandez de Larrea C, Verga L, Morbini P et al A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses *Blood* 2015; 125: 2239–44.
 24. Gillmore JD MMFR et al. N diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *C* 2016; 133: 2404–12. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404–12. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis *Circulation* 2016; 133: 2404–12.
 25. Lee SP LECH et al. 11C PBP imaging in cardiac amyloidosis. *JCI* 2015; 8: 50–9. Lee SP, Lee ES, Choi H et al. 11C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 50–9. Lee SP, Lee ES, Choi H et al 11C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 50–9.
 26. Bergesio F CAMM et al. R involvement in systemic amyloidosis: an I collaborative study on survival and renal outcome. *NDT* 2008; 23: 941–51. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M et al. Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 941–51. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M et al Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 941–51.
 27. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2012 Aug 21;79(8):785–92.
 28. Mahmood S, Palladini G, Santhorawala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2014 Feb 1;99(2):209–21.

29. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol.* 1995 Jan;32(1):45–59.
30. 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). *Journal of Clinical Investigation.* 1982 Aug 1;70(2):453–60.
31. Liepnieks JJ BMDFEC of the amino acid sequences of ten kappa I amyloid proteins for amyloidogenic sequences. INJFØHG et al. , eds. A and amyloidosis 1990. D the NKA 1991:153 6. Liepnieks JJ, Benson MD, Dwulet FE. Comparison of the amino acid sequences of ten kappa I amyloid proteins for amyloidogenic sequences. In: Natvig JB, Førre Ø, Husby G, et al., eds. *Amyloid and amyloidosis 1990.* Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic, 1991:153-6.
32. Liepnieks JJ, Dwulet FE, Benson MD. Amino acid sequence of a kappa I primary (AL) amyloid protein (AND). *Mol Immunol.* 1990 Jun;27(6):481–5.
33. Stevens FJ, Myatt EA, Chang CH, Westholm FA, Eulitz M, Weiss DT, et al. A Molecular Model for Self-Assembly of Amyloid Fibrils: Immunoglobulin Light Chains. *Biochemistry.* 1995 Aug 29;34(34):10697–702.
34. Billadeau D, Van Ness B, Kimlinger T, Kyle RA, Therneau TM, Greipp PR, et al. Clonal circulating cells are common in plasma cell proliferative disorders: a comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and active myeloma. *Blood.* 1996 Jul 1;88(1):289–96.
35. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2018 Nov;44(4):585–603.
36. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2007 May 27;56(5):1706–12.
37. Sethi S, Vrana JA, Theis JD, Leung N, Sethi A, Nasr SH, et al. Laser microdissection and mass spectrometry–based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int.* 2012 Jul;82(2):226–34.
38. Benditt EP, Eriksen N. Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1977 Sep;74(9):4025–8.

39. Sun L, Ye RD. Serum amyloid A1: Structure, function and gene polymorphism. *Gene*. 2016 May;583(1):48–57.
40. De Buck M, Gouwy M, Wang JM, Van Snick J, Proost P, Struyf S, et al. The cytokine-serum amyloid A-chemokine network. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016 Aug;30:55–69.
41. Sano T, Huang W, Hall JA, Yang Y, Chen A, Gavzy SJ, et al. An IL-23R/IL-22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses. *Cell*. 2015 Oct;163(2):381–93.
42. Sano T, Huang W, Hall JA, Yang Y, Chen A, Gavzy SJ, et al. An IL-23R/IL-22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses. *Cell*. 2015 Oct;163(2):381–93.
43. Niemi K, Teirilä L, Lappalainen J, Rajamäki K, Baumann MH, Öörni K, et al. Serum Amyloid A Activates the NLRP3 Inflammasome via P2X7 Receptor and a Cathepsin B-Sensitive Pathway. *The Journal of Immunology*. 2011 Jun 1;186(11):6119–28.
44. Kuret T, Lakota K, Mali P, Čučnik S, Praprotnik S, Tomšič M, et al. Naturally occurring antibodies against serum amyloid A reduce IL-6 release from peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One*. 2018 Apr 4;13(4):e0195346.
45. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Törnroth T, Leirisalo-Repo M. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid*. 2008 Jan 6;15(4):262–8.
46. Arslan S, Ucar R, Yavsan DM, Esen H, Maden E, Reisli I, et al. Common Variable Immunodeficiency and Pulmonary Amyloidosis: A Case Report. *J Clin Immunol*. 2015 May 14;35(4):344–7.
47. Gupta K, Rawat A, Agrawal P, Jindal A, Nada R, Saikia B, et al. Infectious and non-infectious complications in primary immunodeficiency disorders: an autopsy study from North India. *J Clin Pathol*. 2018 May;71(5):425–35.
48. Blank N, Hegenbart U, Dietrich S, Brune M, Beimler J, Röcken C, et al. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. *Amyloid*. 2018 Jan 2;25(1):37–45.
49. Tuglular S. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002 Nov 1;17(11):2003–5.

50. Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M, Kaptanogullari OH, Alkim C, Kabukcuoglu F, et al. Renal Involvement in AA Amyloidosis: Clinical Outcomes and Survival. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(1):33–42.
51. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey. *Medicine.* 2005 Jan;84(1):1–11.
52. Lam MF, Tang S, Lai KN. Dialysis-Related Amyloidosis Revisited. *Int J Artif Organs.* 2003 Oct 1;26(10):892–6.
53. Jadoul M, Garbar C, Vanholder R, Sennesael J, Michel C, Robert A, et al. Prevalence of histological β 2-microglobulin amyloidosis in CAPD patients compared with hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998 Sep;54(3):956–9.
54. Floege J, Ehlerding G. Beta-2-Microglobulin-Associated Amyloidosis. *Nephron.* 1996;72(1):9–26.
55. Gejyo F, Homma N, Arakawa M. Carpal Tunnel Syndrome and β 2-Microglobulin-Related Amyloidosis in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 1988;6(2):125–31.
56. PUCHTLER H, SWEAT F. CONGO RED AS A STAIN FOR FLUORESCENCE MICROSCOPY OF AMYLOID. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 1965 Nov 1;13(8):693–4.
57. Chanard J. Prevention of Dialysis-Related Amyloidosis Using the Polyacrylonitrile AN69 Membrane. In p. 137–44.
58. Traut M, Haufe CC, Eismann U, Deppisch RM, Stein G, Wolf G. Increased Binding of Beta-2-Microglobulin to Blood Cells in Dialysis Patients Treated with High-Flux Dialyzers Compared with Low-Flux Membranes Contributed to Reduced Beta-2-Microglobulin Concentrations. *Blood Purif.* 2007;25(5–6):432–40.
59. Yonem O, Bayraktar Y. Secondary amyloidosis due to FMF. *Hepatogastroenterology.* 2007 Jun;54(76):1061–5.
60. The International FMF Consortium. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. *Cell.* 1997 Aug;90(4):797–807.
61. TAKAHASHI N, SUZUKI E, GEJYO F. Reactive Amyloidosis and Familial Mediterranean Fever (FMF). *Internal Medicine.* 2002;41(5):329–30.
62. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjohan E, et al. Identification of MEFV-Independent Modifying Genetic

- Factors for Familial Mediterranean Fever. *The American Journal of Human Genetics*. 2000 Nov;67(5):1136–43.
63. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the Nephrotic Syndrome by Colchicine in Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med*. 1992 Mar 1;116(5):426–426.
 64. Merlini G, Westermarck P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med*. 2004 Feb 26;255(2):159–78.
 65. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):1036–43.
 66. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec;66(21):2451–66.
 67. LEONE O. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004 Jul;25(14):1237–41.
 68. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021 Apr;110(4):479–506.
 69. Benson MD. Ostertag revisited: The inherited systemic amyloidoses without neuropathy. *Amyloid*. 2005 Jun 6;12(2):75–87.
 70. Gregorini G, Izzi C, Obici L, Tardanico R, Ro[Combining Diaeresis]cken C, Viola BF, et al. Renal Apolipoprotein A-I Amyloidosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Dec;16(12):3680–6.
 71. Magy N, Liepnieks JJ, Yazaki M, Kluge-beckerman B, Benson MD. Renal transplantation for apolipoprotein AII amyloidosis. *Amyloid*. 2003 Jan 6;10(4):224–8.
 72. Gillmore JD, Lachmann HJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, Zeng CH, Liu ZH, et al. Diagnosis, Pathogenesis, Treatment, and Prognosis of Hereditary Fibrinogen A α -Chain Amyloidosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Feb;20(2):444–51.
 73. Haidinger M, Werzowa J, Kain R, Antlanger M, Hecking M, Pfaffenberger S, et al. Hereditary amyloidosis caused by R554L fibrinogen A α -chain

- mutation in a Spanish family and review of the literature. *Amyloid*. 2013 Jun 3;20(2):72–9.
74. Kiuru S. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. *Amyloid*. 1998 Jan 6;5(1):55–66.
 75. A P, AO S, L T. Hereditary Cystatin C Amyloid Angiopathy: Genetic, Clinical, and Pathological Aspects. *Brain Pathology*. 2006 Jan;16(1):55–9.
 76. Benson MD, James S, Scott K, Liepnieks JJ, Kluve-Beckerman B. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int*. 2008 Jul;74(2):218–22.
 77. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990 Apr;87(7):2843–5.
 78. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O’Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992 Apr 1;79(7):1817–22.
 79. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SDJ, et al. Systemic Amyloidosis in <sc>E</sc> ngland: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013 May 11;161(4):525–32.
 80. Aguirre MA, Boietti BR, Nucifora E, Sorroche PB, González Bernaldo de Quirós F, Giunta DH, et al. Incidence rate of amyloidosis in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Amyloid*. 2016 Jul 2;23(3):184–7.
 81. Magy-Bertrand N, Dupond JL, Mauny F, Dupond AS, Duchene F, Gil H, et al. Incidence of amyloidosis over 3 years: the AMYPRO study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(6):1074–8.
 82. Immonen K, Finne P, Grönhagen-Riska C, Pettersson T, Klaukka T, Kautiainen H, et al. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases – data from nationwide registries in Finland. *Amyloid*. 2011 Mar;18(1):25–8.
 83. Alishiri GH, Salimzadeh A, Owlia MB, Forghanizadeh J, Setarehshenas R, Shayanfar N. Prevalence of amyloid deposition in long standing rheumatoid arthritis in Iranian patients by abdominal subcutaneous fat biopsy and assessment of clinical and laboratory characteristics. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006 Dec 15;7(1):43.

84. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, Koné-Paut I, Polat A, Woo P, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):662–7.
85. Barile L, Ariza R, Muci H, Pizarro S, Fraga A, Lavallo C, et al. Tru-cut needle biopsy of subcutaneous fat in the diagnosis of secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Arch Med Res*. 1993;24(2):189–92.
86. Real de Asua D, Galvan JM, Filigghedu MT, Trujillo D, Costa R, Cadinanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol*. 2014 Oct;369.
87. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jun 7;356(23):2361–71.
88. Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S. Renal amyloidosis in children. *Pediatric Nephrology*. 2011 Aug 1;26(8):1215–27.
89. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med*. 2006 Feb 1;57(1):223–41.
90. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636–44.
91. Lane T, Gillmore JD, Wechalekar AD, Hawkins PN, Lachmann HJ. Therapeutic blockade of interleukin-6 by tocilizumab in the management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disorders: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):S46-53.
92. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):173–8.
93. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet*. 2011 Jun;377(9783):2138–49.
94. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, Palladini G, Santostefano M, Brugnano R, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis: An Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007 Oct 15;23(3):941–51.

95. Lachmann HJ, Gillmore JD. Renal amyloidosis. *Br J Hosp Med*. 2010 Feb;71(2):83–6.
96. Bolle[Combining Acute Accent]e G, Guery B, Joly D, Snanoudj R, Terrier B, Allouache M, et al. Presentation and Outcome of Patients with Systemic Amyloidosis Undergoing Dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Mar;3(2):375–81.
97. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJA. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2016 Sep 10;31(9):1383–402.
98. Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Bilen H. Effect of Losartan Treatment on the Proteinuria in Normotensive Patients Having Proteinuria due to Secondary Amyloidosis. *Ups J Med Sci*. 2001 Jan 12;106(3):183–8.
99. Dilek K, Usta M, Ersoy A, Özdemir B, Yavuz M, Güllülü M, et al. Long-term Effects of Losartan on Proteinuria and Renal Function in Patients with Renal Amyloidosis. *Scand J Urol Nephrol*. 2002 Jan 1;36(6):443–6.
100. Mantan M, Pandharikar N, Yadav S, Chakravarti A, Sethi GR. Seroprotection for hepatitis B in children with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2013 Nov 26;28(11):2125–30.
101. Vandecasteele SJ, Ombelet S, Blumental S, Peetermans WE. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease: Table 1. *Clin Kidney J*. 2015 Jun;8(3):318–24.
102. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Apr 18;2012(4).
103. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, et al. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr*. 2018 May;196:217-222.e1.
104. Mehrotra R, Devuyst O, Davies SJ, Johnson DW. The Current State of Peritoneal Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Nov;27(11):3238–52.
105. Solak Y, Polat I, Atalay H, Turk S. When urine is no longer beneficial: renal artery embolisation in severe nephrotic syndrome secondary to amyloidosis. *Amyloid*. 2010 Mar 5;17(1):24–6.

106. Turgut F, Kanbay M, Kaya A, Uz B, Akcay A. Bilateral renal artery embolization in a case with severe proteinuria secondary to amyloidosis in a hemodialysis patient. *Amyloid*. 2007 Jan 1;14(2):157–8.
107. Yeh CT, Tseng HS, Liu WS, Li SY, Yang WC, Ng YY. Severe Proteinuria Secondary to Amyloidosis Requiring Bilateral Renal Artery Embolization. *Case Rep Nephrol Urol*. 2012;2(1):78–82.
108. Westermark P. Diagnosing Amyloidosis. *Scand J Rheumatol*. 1995 Jan 12;24(6):327–9.
109. Westermark P, Stenkvist B. A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med*. 1973 Oct;132(4):522–3.
110. Maruyama K, Ikeda S ichi, Yanagisawa N, Nakazato M. Diagnostic value of abdominal fat tissue aspirate in familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 1987 Oct;81(1):11–8.
111. Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med*. 1983 Aug;143(8):1549–52.
112. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly*. 2012 May 31;
113. Sorić Hosman I, Kos I, Lamot L. Serum Amyloid A in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Compendious Review of a Renowned Biomarker. *Front Immunol*. 2020;11:631299.
114. Ueno T, Takeda K, Nagata M. Remission of proteinuria and preservation of renal function in patients with renal AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012 Feb 1;27(2):633–9.
115. Liu T, Li M, Cui C, Zhou J. Association between Serum Amyloid A Levels and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinology and Metabolism*. 2023 Jun 30;38(3):315–27.
116. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O’Hara CJ, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica*. 2013 Jan 1;98(1):141–6.
117. Mendis D, Thorne S. Bean sprout impaction in the pharynx: two cases of this unusual foreign body. *Ear Nose Throat J*. 2009 Sep;88(9):E14-6.

118. Obici L, Adams D. Acquired and inherited amyloidosis: Knowledge driving patients' care. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2020 Jun 23;25(2):85–101.
119. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1151–9.
120. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *The Lancet*. 2016 Jun;387(10038):2641–54.
121. Westermark GT, Fändrich M, Westermark P. AA Amyloidosis: Pathogenesis and Targeted Therapy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2015 Jan 24;10(1):321–44.
122. Obici L, Raimondi S, Lavatelli F, Bellotti V, Merlini G. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: A critical overview. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2009 Oct 15;61(10):1435–40.
123. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, Compagnone A, Fastiggi M, Cantarini L. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clin Rheumatol*. 2015 Sep 13;34(9):1503–11.
124. Blank N, Hegenbart U, Lohse P, Beimler J, Röcken C, Ho AD, et al. Risk factors for AA amyloidosis in Germany. *Amyloid*. 2015 Jan 2;22(1):1–7.
125. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *The Lancet*. 2001 Jul;358(9275):24–9.
126. Tuglular S YFPSOAUCBSARATOESSDRERAE. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;
127. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma. *JAMA Oncol*. 2018 Sep 1;4(9):1221.
128. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160–7.

129. Arkew M, Gemechu K, Haile K, Asmerom H. Red Blood Cell Distribution Width as Novel Biomarker in Cardiovascular Diseases: A Literature Review. *J Blood Med.* 2022;13:413–24.
130. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015 Jul 30;126(5):612–5.

