



TC.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

RENAL AMİLOİDOZ TANISI ALAN OLGULARIMIZDA AMİLOİD
BİRİKİMİNE EŞLİK EDEN İMMÜNFLORESAN BOYANMANIN ETYOLOJİ
VE KLİNİK TABLO İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Dr. Elif ÇELENK

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2023



TC.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

RENAL AMİLOİDOZ TANISI ALAN OLGULARIMIZDA AMİLOİD
BİRİKİMİNE EŞLİK EDEN İMMÜNFLORESAN BOYANMANIN ETYOLOJİ
VE KLİNİK TABLO İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Dr. Elif ÇELENK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof.Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

BURSA- 2023

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	i
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	vii
İNGİLİZCE ÖZET.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
KAYNAKLAR.....	52
TEŞEKKÜR.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	64

KISALTMALAR

AL	: Hafif zincir amiloidozu
AA	: Serum amiloid A amiloidozu
Aβ2M	: Hemodiyalizle ilişkili β 2-mikroglobulin amiloidozu
ATTR	: Transtiretin amiloidozu
ATTRwt	: Senil sistemik amiloidoz
DRA	: Diyalizle ilişkili amiloidoz
AFib	: Fibrinojen amiloidozu
AApoA1	: Apolipoprotein A1
PSS	: Periferik sinir sistemi
SSS	: Santral sinir sistemi
GIS	: Gastrointestinal sistem
OKİT	: Otolog kemik iliği transplantasyonu
SAA	: Serum amiloid A
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
AAA	: Ailesel akdeniz ateşi
TRAPS	: TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom
IL-1	: İnterlökin 1
TNF	:Tümör nekroz faktör
IL- 6	:İnterlökin 6
β2M	: β 2 mikroglobulin

AApoAII	: Apolipoprotein A2
Agel	: Gelsolin
MGUS	: Monoklonal gammopati
FLC	: Serbest hafif zincir
BNP	: Beyin natriüretik protein
NT- proBNP	: Beyin natriüretik peptidinin N-terminal prohormonu
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
EKG	: Elektrokardiyografi
99mTc-DPD	: 99mTc- dikarboksipropan difosfonat taraması
eGFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
US	: Ultrason
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
SAP	: Serum amiloid P.
LPL	: Lenfoplazmositik lenfoma
FSGS	: Fokal segmental glomerüloskleroz
MPGN	: Membranoproliferatif glomerülonefrit
GBM	: Glomerüler bazal membran
GPA	: Granülamatöz polianjit

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Sistemik amiloidozun yaygın tipleri

Tablo 2: AA amiloidoz nedenleri

Tablo 3: Sistemik AL amiloidoz için tanı ve evreleme araştırmaları

Tablo 4: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre cinsiyet ilişkisi

Tablo 5: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre tanı yaşı ve ölüm yaşının karşılaştırılması

Tablo 6: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre başvuru şikayetinin karşılaştırılması

Tablo 7: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre böbrek biyopsisi endikasyonu karşılaştırılması

Tablo 8: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre 24 saatlik idrar (mg/gün) karşılaştırılması

Tablo 9: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre etyolojinin ve eşlik eden hastalıklarının karşılaştırılması

Tablo 10: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması

Tablo 11: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre diyaliz ve ölüm verilerinin karşılaştırılması

Tablo 12: İmmünfloresan boyanma gösteren amiloidoz hastalarında immünfloresan boyanma çeşitliliği

Tablo 13: İmmünfloresan boyanma gösteren AA ve AL amiloidozda boyanma tiplerinin özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 14: AAA hastalarında immünfloresan boyanma çeşitliliği

Tablo 15: RA'da immünfloresan boyanma çeşitliliği

Tablo 16: Tüberküloz dışı kronik enfeksiyonda immünfloresan boyanma çeşitliliği

Tablo 17: Malignitede immünfloresan boyanma çeşitliliği

Tablo 18: İnflamatuvar barsak hastalığında immünfloresan boyanma çeşitliliği

Tablo 19: AA amiloidozda IgA boyanma gösteren 14 vakada etyoloji dağılımı

Tablo 20: AA amiloidozda IgM boyanma gösteren 24 vakada etyoloji dağılımı

Tablo 21: AA amiloidozda IgG boyanma gösteren 21 vakada etyoloji dağılımı

Tablo 22: AA amiloidozda C3c boyanma gösteren 27 vakada etyoloji dağılımı

Tablo 23: AA amiloidozda C1q boyanma gösteren 4 vakada etyoloji dağılımı

Tablo 24: Multiple myelomda immünfloresan boyanma çeşitliliği

Tablo 25: Primer amiloidozda immünfloresan boyanma çeşitliliği

Tablo 26: AL amiloidozda IgA boyanma gösteren 3 vakada etyoloji dağılımı

Tablo 27: AL amiloidozda IgM boyanma gösteren 3 vakada etyoloji dağılımı

Tablo 28: AL amiloidozda IgG boyanma gösteren 1 hastada etyoloji dağılımı

Tablo 29: AL amiloidozda C3c boyanma gösteren 2 vakada etyoloji dağılımı

Tablo 30: AL amiloidozda C1q boyanma gösteren 1 vakada etyoloji dağılımı

Tablo 31: AL amiloidozda lambda boyanma gösteren 1 vakada etyoloji dağılımı



ÖZET

Amiloidoz, ekstrasellüler alanda anormal yapıdaki çeşitli proteinlerin birikmesi sonucu oluşan, ciddi organ hasarı ve sistemik tutulumla seyreden, pek çok etyolojik faktörün sorumlu olduğu genel bir klinik tablodur. Tanı histopatolojik inceleme ile konur. Biyopside immünfloresan boyanma beklenmez. İmmünfloresan boyanma; immünolojik sürecin olduğuna işaretler ve genellikle immünkompleks veya kompleman ilişkili hastalıklarda boyanma beklenir. Amiloidoz vakalarında biyopside eşlik eden immünfloresan boyanmanın etyoloji, eşlik eden hastalık veya klinik tablo ile ilişkisini araştırmak üzere immünfloresan boyanma gösteren veya göstermeyen vakaları karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda, Ocak 1987 ile Şubat 2023 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çeşitli nedenlerle perkütan böbrek biyopsisi yapılan yaklaşık 4102 hasta dosyası taranmıştır ve biyopsi raporunda AA ve AL amiloidozu tanısı alan 146 hastanın dosya kayıtları incelenmiştir.

İmmünfloresan boyanma özelliklerine bakıldığında AA amiloidozda 39 hasta, AL amiloidozda 3 hasta immünfloresan boyanma (IgG, IgM, IgA, c3c, c1q, kappa, lambda) pozitifliği göstermişti. Amiloidozda E/K oranı 1.75 oranı ile erkeklerde daha sıktır. Yaş ortalaması AA amiloidozda 48, AL amiloidozda 60 saptanmıştır. Çalışmamızda tanı anında olguların %70,3'ünde nefrotik proteinüri vardı. Renal replasman tedavisi ihtiyacı ise AA amiloidozda %29,6, AL amiloidozda %31,3 saptanmıştır. Çalışmamızda AA amiloidozda en sık sebep %21,9 ile AAA, AL amiloidozda ise en sık sebep %83,3 ile multiple myelom saptanmıştır. Amiloidozda %39,7 hasta idiyopatik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda böbrek biyopsilerinde amiloidoz tanısı alan hastaların immünfloresan boyanma özelliklerine göre klinik özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Literatürde amiloidoz tanısı alan hastaların

immunfloresan boyanma özelliklerine göre bir çalışma yoktur. İmmünglobulin ve kompleman boyanan ve boyanmayan hastalar arasında etyolojik açıdan ve eşlik eden hastalıklar açısından anlamlı farklılık elde edemedik.

Anahtar kelimeler: Amiloidoz, immünfloresan boyanma, nefrotik proteinüri, böbrek fonksiyon bozukluğu



SUMMARY

Retrospective Investigation of the Relationship of Immunofluorescent Staining Accompanying Amyloid Accumulation with Etiology and Clinical Picture in Patients Diagnosed with Renal Amyloidosis

Amyloidosis is a general clinical picture caused by the accumulation of various abnormal proteins in the extracellular space, resulting in severe organ damage and systemic involvement. The diagnosis is made by histopathologic examination. Immunofluorescent staining is not expected in biopsy. Immunofluorescent staining indicates an immunologic process and is usually expected in immunocomplex or complement-related diseases. We aimed to compare cases with or without immunofluorescent staining in amyloidosis cases to investigate the relationship between immunofluorescent staining on biopsy and etiology, comorbidity or clinical picture. In our study, the files of approximately 4102 patients who underwent percutaneous renal biopsy for various reasons at Uludag University Medical Faculty Hospital between January 1987 and February 2023 were reviewed and the file records of 148 patients who were diagnosed with AA and AL amyloidosis in the biopsy report were analyzed.

Regarding immunofluorescent staining characteristics, 39 patients in AA amyloidosis and 3 patients in AL amyloidosis showed immunofluorescent staining (IgG, IgM, IgA, c3c, c1q, kappa, lambda) positivity. The M/F ratio in amyloidosis is 1.75 and more common in men. The mean age was 48 years in AA amyloidosis and 60 years in AL amyloidosis. In our study, 70.3% of the patients had nephrotic proteinuria at the time of diagnosis. The need for renal replacement therapy was 29.6% in AA amyloidosis and 31.3% in AL amyloidosis. In our study, the most common cause of AA amyloidosis was AAA with 21.9% and the most common cause of AL amyloidosis was multiple

myeloma with 83.3%. In amyloidosis, 39.7% patients were considered idiopathic. In our study, we aimed to compare the clinical features of patients diagnosed with amyloidosis in renal biopsies according to immunofluorescence staining characteristics. There is no study in the literature on the immunofluorescence staining characteristics of patients diagnosed with amyloidosis. We did not find any significant difference between immunoglobulin and complement stained and non-stained patients in terms of etiologic and comorbidities.

Key words: Amyloidosis, immunofluorescent staining, nephrotic proteinuria, renal dysfunction

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Amiloidoz normal olarak çözünebilen proteinlerin yanlış katlanmasıyla karakterize, kararsız oto agregatların oluşumuna neden olan ve baskın bir β kıvrımlı tabaka yapısında çözünmeyen amiloid fibril oluşumuna yol açan nadir bir sistemik hastalıktır (1). Amiloidoz tanımı, ilk olarak 19. yüzyıl ortalarında Virchow tarafından, otopsi sırasında karaciğerde tespit edilen anormal ekstrasellüler materyalin nişasta ya da selüloz anlamında kullanması ile tanımlanmıştır (2). Amiloidozlar sistemik ve lokalize, edinsel ve kalıtsal formlar olarak sınıflandırılmaktadır. En yaygın sistemik amiloidoz türleri hafif zincir amiloidozu (AL), inflamasyonla ilişkili serum amiloid A amiloidozu (AA), hemodiyalizle ilişkili β 2-mikroglobulin amiloidozu ($A\beta$ 2M) ve transtiretin amiloidozu (ATTR) iken, alzheimer hastalığı ($A\beta$) en yaygın ve bilinen lokalize amiloidoz türüdür. Kronik inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA)'nın dokularda çökmesi ile AA amiloidoz ortaya çıkmaktadır. Günümüzde sekonder amiloidoz nedenleri arasında ilk sırayı romatizmal hastalıklar almıştır (3). Lokalize amiloidozda amiloid materyali genellikle solunum yolu, cilt, üriner sistem, karaciğer gibi bir organa sınırlıdır (4). Bilinen tüm amiloidozların yarısından daha azı kalıtsaldır. Bu kalıtsal amiloidoz formları neredeyse her zaman sistemiktir ve amiloid öncü proteinindeki bir mutasyona bağlı olarak protein yanlış katlanması söz konusudur. Ailesel amiloidoz terimi de artık tavsiye edilmemesine rağmen hala kullanılmaktadır. Amiloidoza neden olan 30'dan fazla farklı protein bilinmektedir (5). AL amiloidoz monoklonal immünglobülinlerin birikmesiyle, AA amiloidoz; romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, ailevi akdeniz ateşi, bronşiektazi, kronik osteomyelit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda ortaya çıkmaktadır. Amiloid fibrilleri beyin ve sinirlerde, kalp ve kan damarlarında, böbrek, karaciğer, dalak ve oküler yapılarda birikerek demans, nöropati, kardiyomiyopati, hipertansiyon, hepatomegali, proteinüri, böbrek yetmezliği, makroglossi, otonomik disfonksiyon, ekimoz, kornea ve vitröz

anormallikleri gibi farklı klinik fenotiplere neden olabilir (6). Böbreklerde biriken amiloid, asemptomatik proteinüriden son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğunu açıklamaya yönelik yapılan böbrek iğne biyopsisinde amiloid birikimini tanımak gereklidir. Çünkü benzer tablolara yol açabilecek diğer glomerüler lezyonların ayrımı önemlidir. Amiloidozun tiplendirilmesi de tedavi, etyoloji ve prognozu belirler (7–9). Erken tanı yöntemleri ile etyolojiye yönelik etkin tedavi şekilleri geliştirilmektedir.

Glomerülonefritlerin immünopatogenezi karmaşıktır. Genetik ve elverişsiz çevresel koşullardan oluşan karmaşanın sonucu olabilir (10). Glomerüler hasara genellikle hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık sistemlerinin çoklu elemanlarının eylemleri aracılık eder ve çeşitli klinik ve patolojik belirtilerle sonuçlanır (11). Nefritojenik immün yanıt hem hümmoral hem de hücresele bileşenleri içerir. Hümmoral immün yanıtta glomerüler hastalıkların çoğu, immünoglobulinler ve tamamlayıcı bileşenleri içeren bağışıklık komplekslerinin oluşumu ile karakterize edilir; bu, hümmoral bağışıklık yanıtının, hasarın başlıca nedeni olduğunu düşündürür. Örnekler arasında enfeksiyöz glomerülonefrit, IgA nefropatisi, anti-glomerüler bazal membran (GBM) antikor hastalığı, lupus nefriti, membranöz nefropati, immün kompleks aracılı membranoproliferatif glomerülonefrit ve hızla ilerleyen (kresentrik) glomerülonefritin çeşitli nedenleri yer alır. Glomerülusta immün birikimler ya hedef antijenler ağırlıklı olarak glomerülde lokalize olduğu için aktif olarak ya da daha az sıklıkla glomerülusun filtrasyondaki rolü nedeniyle pasif olarak oluşur (12,13). Hücresele bağışıklıkta mononükleer hücrelerin, özellikle lenfositlerin ve makrofajların, antikor birikiminin yokluğunda minimal değişiklik hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve kresentik glomerülonefrit gibi hastalıklarda glomerüler hasara neden olmada birincil rol oynadığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Ek olarak, bazı kanıtlar hem trombositlerin hem de spesifik T hücre alt kümeleri dahil T hücrelerinin glomerüler patolojide rol oynadığını desteklemektedir (14).

Bu çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 1987-Şubat 2023 yılları arasında renal amiloidoz tanısı alan hastalarda amiloid birikimine eşlik eden immünglobulin ve kompleman

boyanmanın etyoloji veya klinik seyir açısından anlamı olup olmadığını değerlendik.



2-GENEL BİLGİLER

2.1 Amiloidoz Patogenezi

İlk çalışmalar protein fibrilogenez sürecinin hayati bir parçasının proteinin kısmi olarak açılması olduğunu göstermektedir (15). Protein birikimi hastalıklarında hızlanan fibrilasyon belirli mutasyonlarla ilişkilidir ve doğal yapının istikrarsızlaşmasına izin vererek kısmi olarak katlanmış konformerlerin kararlı durum konsantrasyonunun artmasına neden olur. AL amiloidozunda ise ilk hipotez proteolizin meydana geldiğini düşündürmektedir. Bazı somatik mutasyonların proteinin stabilitesini bozduğu ve dolayısıyla amiloid fibril oluşumunu desteklediği düşünülmektedir. Termodinamik stabilitenin azalması ve hücre ortam hafif zincirlerin agregasyona yatkınlığını artırır. Oksidatif stres de önemlidir ve amiloid fibril birikimleri ve hücre ölümü ile ilişkilendirilmiştir (16). Çalışmalar immünglobulin hafif zincirlerinin başlangıçta lizozomal bölmelere göç ederek kardiyomiyositlere yerleştiğini göstermiştir. Önceki deneyler, AA amiloidoz gelişiminin, bir fareye AA amiloidoz faresinden alınan proteinin inflamatuvar bir presipitan ile enjekte edilmesiyle ortaya çıktığını göstermiştir (17). Bu durum, amiloid fibrillerinin AA amiloidoz faresinde biriktiğini öne süren hipotezi gündeme getirmektedir.

Farklı ve kararsız protein yapıları, öncü proteinlerin β -kıvrımlı tabaka yapısına sahip olmaları, glukozaminoglikan, apolipoprotein E gibi hücre dışı bileşenleriyle etkileşim, doku pH gibi lokal faktörler fibril oluşumunu tetiklemektedir (18,19). Ortamda bulunan heparan sülfat, dermatan sülfat, laminin, tip 4 kollajen, apolipoprotein E, amiloid P komponenti gibi diğer faktörler fibril oluşumu ve stabilizasyonuna katkıda bulunmaktadır (20–22). P komponenti, akut faz reaktanı olarak görev alan serum amiloid P (SAP) proteininden kaynaklanmaktadır. SAP, kalsiyum aracılığı ile amiloid fibrillerine bağlanabilir ve fibrilleri proteolitik yıkımdan korur (23,24). Tüm amiloid türlerinde SAP bulunmaktadır. Bu nedenle radyoiyot işaretli SAP sintigrafisi ile amiloidozun vücuttaki dağılımı ve miktarı belirlenebilir (25–27). Hematoksilen

ve eozin (HE) boyası ile amorf hiyalin materyali olarak görülen amiloid çökeltileri, kongo kırmızısı ile polarize ışık altında elma yeşili çift kırılma verir (28,29). Kongo kırmızısı boyasından daha az kullanılan Tioflavin T; amiloide bağlanarak sarı-yeşil floresan üretir (7). X-ışını kristalografisi ve kızıl ötesi spektroskopisi, fibrillerin β -kırımlı tabakalarda düzenlendiğini göstermektedir (30).

Amiloid birikintilerinin gerilemesi daha az anlaşılmıştır ve daha önceki çalışmalar bu sürecin kısmen makrofaj kaynaklı olduğunu göstermiştir. Murin modellerinde yapılan makrofaj deneyleri, A β amiloid fibrillerinin in vitro olarak tamamen parçalandığını göstermiştir (31,32). Amiloid birikintilerine sıızan bu makrofajların, amiloid birikintisini yutmadan önce amiloidi çevreleyen çok çekirdekli dev hücrelerin oluşumuyla sonuçlandığı varsayılmıştır. İlk çalışmalar, amiloidin temizlenmesinin antikör aracılı olabileceğini öne sürerek bu kavramı araştırmıştır (26). Antikör-amiloid spesifik uygulama, Alzheimer hastalığı (33) veya AL amiloidoz tanısı konanlarda amiloid yükünü azaltmada başarılı olmuştur (34). Hangi hastaların bu teknikle amiloid regresyonu elde ettiği, elde edilen klonal veya inflamatuvar baskılamadan bağımsız olarak değişkendir ve bu fenomene katkıda bulunan birçok faktör olduğu açıktır.

2.2 Amiloidozun Sınıflandırılması

Amiloidoz lokalize ya da sistemik, kazanılmış ya da herediter, birincil ya da ikincil olarak sınıflandırılabilir (29).

2.2.1 Lokalize Amiloidoz

Lokalize AL amiloidozu, hafif zincirlerin lokal üretimine bağlı olarak tek bir bölgede (yaygın olarak mesane, deri, larinks, akciğer) amiloid birikimi ile karakterizedir ve sistemik tutulum kanıtı yoktur. Genellikle sistemik tedaviye ihtiyaç duymadan iyi prognoza sahiptir (35).

2.2.2 Sistemik Amiloidoz

Bu grup AL amiloidoz, AA amiloidoz, senil sistemik amiloidoz (ATTRwt) ve diyalizle ilişkili amiloidozdan (DRA) oluşur. AL amiloidozu en sık görülen tiptir; burada amiloidojenik protein altta yatan klonal plazma hücresi (veya nadiren B lenfoid) diskrazisi tarafından salgılanan monoklonal bir hafif zincirdir. Diğer kalıtsal amiloidozlar fibrinojen, apolipoprotein A1 ve A2, lizozim ve gelsolin genlerindeki amiloidojenik mutasyonlara bağlıdır. AA amiloidoz, uzun süreli inflamasyona neden olan bir dizi hastalıkta serum amiloid A proteininin birikmesi nedeniyle ortaya çıkar ve tedavi bu inflamatuvar dürtüyü azaltmaya odaklanır. Tablo 1'de yaygın sistemik amiloidoz türleri gösterilmektedir (36).

2.2.2.1 Sistemik AA Amiloidoz

Sistemik AA amiloidozundaki amiloid fibrilleri, altta yatan inflamatuvar bir durum sonucunda serum amiloid A proteininden kaynaklanır. Gelişmiş ülkelerde %50 oranında en yaygın inflamatuvar artropatiler görülürken, gelişmekte olan ülkelere vakaların çoğu enfeksiyona ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal periyodik ateş sendromları artmış inflamatuvar uyaran ve dolayısıyla sistemik AA amiloidoz riski ile ilişkilidir. Tablo 2'de inflamatuvar durumlar açıklanmıştır (37). AA amiloidozunun ve bu hastalıkta değişken seviyelerde SAA üretiminin neden meydana geldiğine dair açıklanamayan birçok faktör vardır ve genetik polimorfizmler muhtemelen bu fenomene katkıda bulunmaktadır (38).

Sistemik AA amiloidozu tipik olarak hastaların %95'inden fazlasında böbrekleri etkiler ve tanı anında son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastaların yaklaşık %10'unda klinik olarak proteinüri ile ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık üçte biri SDBY'ye ilerler ve böbrek yetmezliği riski büyük ölçüde altta yatan inflamatuvar bozukluğa ve son yıllarda yeni biyolojik ajanlar da dahil olmak üzere tedavi seçeneklerine bağlıdır. Seçilmiş hastalarda böbrek transplantasyonu da gerçekleştirilmiştir (39).

Tablo 1: Sistemik amiloidozun yaygın tipleri (40)

Tip	Kısaltma	Prekürsör veya Protein	Sentez Bölgesi	Klinik Belirtiler (organ sıklığı sırasına göre)	Spesifik Tedavi
İmmüoglobulin Hafif Zincir Amiloidoz	AL	Vahşi tip transtiretin	Kemik iliği plazma hücreleri veya B hücre klonu	Renal, kardiyak, PSS/SSS, GİS, yumuşak doku	Kemoterapi, OKİT, organ nakli
Senil Sistemik Amiloidoz	SSA (ATT Rvah şî tip)	Vahşi tip transtiretin	Karaciğer	Kardiyak, Karpal tünel sendromu	Destek tedavisi (optimal KKY kontrolü), Doksisisiklin*, Diflunisal*
Kalıtsal Transtiretin Amiloidozu	ATTR - mutasyon	100'den fazla varyant mutasyon	Karaciğer	PSS,SSS kardiyak, vitreus tutulumu, leptomenink sler	Karaciğer transplantasyonu (V30M mutasyon), destekleyici (kardiyak ve semptomatik PSS/SSS) Diflunisal*, Tafamidis
Sistemik AA	SAA	Serum Amiloid A	Karaciğer	Böbrek, GİS, Karaciğer	İnflamatuvar bozukluğun baskılanması Eprodinate*
Fibrinojen Amiloidoz	AFib	Fibrinojen α zinciri	Karaciğer	Böbrek, Karaciğer	RRT, Böbrek veya Karaciğer nakli
Apolipoprotein A1	AApo A1	Apolipoprotein A1	Karaciğer, Barsak	Böbrek, Karaciğer, Kalp, Larinks	Destek Tedavisi, Organ nakli

AL, hafif zincir amiloidozu; SSA, senil sistemik amiloidoz, ATTR, amiloidojenik transtiretin mutasyonları; SAA, sistemik amiloidoz A, AFib, fibrinojen amiloidozu; AApoA1, Apolipoprotein A1, PSS, periferik sinir sistemi; SSS, santral sinir sistemi; Gİ, gastro-intestinal; OKİT, otolog kemik iliği transplantasyonu; KKY, konjestif kalp yetmezliği; RRT renal replasman tedavisi

* ş u anda klinik çalışmalarda olan tedavileri gösterir.

Tablo 2: AA amiloidoz nedenleri (37)

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

2.2.2.1.1 AA Amiloidoz Tedavisi

AA amiloidozunun etyolojik çeşitliliği, ortak tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini imkansız kılmaktadır. Tedavi, altta yatan hastalığın kontrolünün yanı sıra etkilenen organların spesifik destekleyici ve semptomatik tedavisidir.

Kronik inflamatuvar sürecin kontrol altına alınması ve bunun sonucunda SAA değerlerinin azalması ile sonuçlanan inflamatuvar süreç, stabilizasyon üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (41). Kronik tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda tüberküloz tedavisinden sonra nefrotik sendromda remisyon da tanımlanmıştır (42). Otoinflamatuvar sendromlara ikincil amiloidozda, özellikle AAA'da yüksek dozlarda (1,5-2 mg/gün) kolşisin tedavisinin sistemik inflamasyonu kontrol ettiği ve remisyon sağlanana kadar amiloid birikimini azalttığı gösterilmiştir (43). Hastalığın klinik kontrolünün olmaması veya klinik bir durumun tespit edilmesi nedeniyle kolşisine dirençli AAA vakalarında anakinra veya canakinumab gibi anti-IL-1 tedavilerinin ilk basamak tedavi olarak etkili olduğu gösterilmiştir (44,45). İnflamatuvar artropati veya inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda, anti-TNF veya anti-IL-6 ile tedavinin proteinüri progresyonunu kontrol ettiği ve daha toksik bir yan etki profiline sahip alkileyici ajanlar veya immünmodülatörlerin (klorambusil, siklofosfamid veya takrolimus) yerini alarak uzun süreli sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (46,47).

2.2.2.2 Diyalizle İlişkili Amiloidoz

Bu durum, altta yatan fibril β -mikroglobulin (β 2M) ile uzun süreli diyalize bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu molekül tipik olarak böbreklerden, özellikle de glomerülden süzülür ve proksimal tübüler hücreler tarafından emilir (48,49). Hastaların çoğu 10 yıllık bir diyaliz süresinin ardından karpal tünel sendromu, spondiloartropatiler, artralji, subkondral kemik kistleri ve kırıklar gibi semptomlarla başvurur. DRA insidansı yüksek akımlı diyaliz membranlarında daha düşüktür ve böbrek nakli eski klinik semptomları azaltmanın tek yoludur (50).

2.2.2.3 Senil Sistemik Amiloidoz

Tipik olarak yaşlı erkeklerde görülen yaşlanmaya ikincil yanlış katlanmış transtiretin birikiminin neden olduğu amiloidozdur (51).

2.2.2.4 Kalıtsal Transtiretin Amiloidozu

Transtiretin amiloidozu, kalıtsal amiloidozların çoğunluğunu oluşturur ve kardiyak tutulum hastaların çoğunda mevcuttur; vitröz, gastrointestinal ve daha az sıklıkla merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere diğer doku tutulumu genellikle üçüncü on yılda görülür. İlgili mutasyona bağlı olarak değişkenlik gösterir (52–54).

2.2.2.5 Kalıtsal A α Zinciri Fibrinojen Amiloidozu (AFib)

Kalıtsal fibrinojen amiloidozu, ilk kez 1993 yılında tanımlanan, değişken penetranslı ve aile öyküsü tanımlanmamış renal amiloidozun en yaygın nedenini oluşturmaktadır (55). En yaygın olanı E526V olan 9 varyant bildirilmiştir (56). Klinik prezentasyon, 60 yaşında proteinüri, hipertansiyon , ve böbrek yetmezliğidir. Genellikle tanıdan sonraki 5 yıl içinde SDBY olur.

2.2.2.6 Kalıtsal Apolipoprotein A1 Amiloidozu (AApoA1)

Apolipoprotein A1, karaciğer (%50) ve barsaklarda üretilen kolesterol taşınmasında önemli bir HDL olup, karaciğer ve böbrekler Apo A1 katabolizması için başlıca bölgelerdir. Amiloid fibrillerine dahil edilen amino terminal kalıntıları proteolitik bölünmeyi içeren altta yatan patogeneze ile 13 varyant bildirilmiştir. Her varyant, değişen fenotiplerle ve yine aile içinde meydana gelen farklılıklarla ilişkilidir. İlgili ana organ böbrektir ve sonuç olarak kronik böbrek yetmezliği ile nörolojik, kardiyak ve hepatik disfonksiyon da bildirilmiştir (57).

2.2.2.7 Apolipoprotein AII Amiloidozu (AApoAII)

Apolipoprotein AII, ilk olarak 1973 yılında Weiss ve Page tarafından tanımlanan Apolipoprotein AII amiloidozlu bir HDL apolipoproteinidir (58). Bugüne kadar 4 amiloidojenik varyant bildirilmiştir, ancak daha az aydınlatılmıştır (59). Hastalar tipik olarak proteinüri ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile başvurur.

2.2.2.8 Kalıtsal Gelsolin Amiloidozu (AGel)

Amiloid fibrilleri, ilk olarak 1969 yılında Finlandiyalı oftalmolog Jouko Meretoja tarafından tanımlanan Gelsolin varyantının bölünme parçaları nedeniyle ortaya çıkar (60). 2 ana varyant vardır: Portekiz, Japonya ve İran'da tanımlanan G654A ve Fransa, Çek Cumhuriyeti ve Danimarka gibi ülkelerde rapor edilen G654T (61). Gelsolin, diğer hücrelere göçü kolaylaştıran aktin modüle edici bir proteindir ve mutasyona uğramış formu kalsiyuma bağlanamaz ve dolayısıyla proteoliz ve fibril oluşumuna duyarlıdır (62–64). Hastalar tipik olarak orta yaşta korneal kafes distrofisi ve yavaş ilerleyen kraniyal nöropatiler ile başvurur.

2.2.2.9 Sistemik Hafif Zincir (AL) Amiloidozu

AL amiloidozun ortaya çıkan semptomları dispne, letarji, kilo kaybı, kanama eğilimi, alt ekstremitelerde şişme, köpüklü idrar, ortostatik hipotansiyon veya periferik nöropati gibi geniş bir spektruma sahiptir. Makroglossi ve periorbital morarma neredeyse patognomoniktir ve tüm vakaların sadece üçte birinde görülür. AL amiloidoz tanısı genellikle gecikir, çünkü ortaya çıkan özellikler siliktir veya diğer daha yaygın durumları taklit eder (40).

Monoklonal gammopati (MGUS) veya myelom genellikle amiloidoz tanısından önce ortaya çıkmasına rağmen, ileri organ disfonksiyonu genellikle amiloidozun klinik tanısından önce ortaya çıkmaktadır. Myelomlu hastaların %15'inde semptomatik AL amiloidozu vardır ve %30 kadarında myelomda uzun vadeli sonuçların iyileşmesiyle klinik olarak önemli hale gelebilen tesadüfi birikimler olabilir (65). MGUS ve anormal derecede yüksek serbest hafif zinciri (FLC) olan hastalar ayrıca her ziyarette serum beyin natriüretik peptidi (BNP veya N-terminal fragmanı, NT- proBNP) ve albüminüri için idrar ölçümü ile izlenmelidir. Her ikisinin de anormal varlığı, ilerlemiş, semptomatik organ hasarından önce amiloidoz gelişiminin habercisi olabilir ve böylece hala gözlemlenen erken ölümleri önemli ölçüde azaltabilir.

Organ fonksiyonlarının temel değerlendirmesi (Tablo 3) prognoz ve tedavi seçimi için önemlidir. Seçilmiş vakalarda otonomik ve periferik nöropati için testler gerekebilir.

Tablo 3: Sistemik AL Amiloidoz için Tanı ve Evreleme Araştırmaları (40)

Doku tanısı	Abdominal yağ aspiratı Tükürük bezi Rektal biyopsi İlgili organın biyopsisi
Amiloid tipi	İmmünohistokimya (varsa immüno-elektron mikroskobu) Ktle spektrometrisi DNA analizi (belirtilmiřse)
Altta yatan bir plazma/B hücresini tespit etmeye yönelik alıřmalar	Serum ve idrar elektroforezi ve immnofiksasyon Serum serbest hafif zincir lm Kemik iliği aspirasyonu / biyopsisi (+ FISH) Kemik hastalığı için görüntüleme alışmaları
Organ tutulumunun deęerlendirilmesi ve evreleme	Kardiyak NT-proBNP (veya BNP), troponin T, troponin I Ekokardiyografi EKG (artı Holter EKG) Kardiyak MR (endike ise) 99mTc-DPD taraması (endike ise) Renal 24 saatlik idrar proteini Serum kreatinin (ve eGFR) Karaciğer Karaciğer fonksiyon testleri Karaciğer US/BT taraması Sinirler Sinir iletim çalışmaları (endike ise) Otonomik testler Tüm vücut amiloid yükü 123I işaretli SAP sintigrafisi (mevcutsa)

FISH - floresan in situ hibridizasyon; NT-proBNP - beyin natriüretik peptidinin N-terminal prohormonu; BNP - beyin natriüretik peptidi EKG - elektrokardiyografi; 99mTc-DPD taraması - 99mTc- dikarboksipropan difosfonat taraması; eGFR - tahmini glomerüler filtrasyon hızı; US - ultrason; BT - bilgisayarlı tomografi; MRI - manyetik rezonans görüntüleme; SAP - serum amiloid P.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, kardiyak amiloidoz tanısı için ekokardiyografiden daha hassas ve spesifiktir ve karakteristik bir subendokardiyal geç gadolinyum artışı gösterir (66). Risk sınıflandırması

tanısal çalışmanın önemli bir parçasıdır ve kardiyak tutulum riski belirler. NT-proBNP ve troponin T veya I (veya daha yakın zamanda yüksek hassasiyetli troponin (67)) ve daha yakın zamanda serum serbest hafif zincirleri (68) kullanan Mayo klinik grubu, AL amiloidozunda hiçbirinin, birinin veya her ikisinin eşik seviyelerinden yüksek olmamasına bağlı olarak evreler tanımlamıştır. (medyan sağkalım sırasıyla 26,4, 10,5 ve 3,5 aydır) Daha yeni tedavilerle bile Mayo evre III hastalığı hala 7 aylık kötü bir medyan sağkalıma sahiptir. NT-proBNP >8500 ng/L ve sistolik kan basıncı <100 mmHg, erken ölüm riski çok yüksek olan evre III hastaların bir alt grubunu tanımlamaktadır (69). Böbrek yetmezliği gibi karıştırıcı faktörler NT-proBNP konsantrasyonunu etkileyebilir ve bu durumda BNP ölçümü tercih edilebilir.

2.2.2.10 IgM ilişkili AL amiloidoz

Amiloidozlu hastaların %4-7'sinde AL'nin altında yatan neden IgM salgılayan (esas olarak) lenfoplazmasitik lenfomadır (LPL). Tedavi LPL klonuna yönelik olmalıdır. Tek ajan alkilatörlerin etkinliği sınırlıdır. Melfalan/deksametazon (n=14), pürin analogları (n=17) gibi rejimler sırasıyla %64 ve %73 oranında iyi hematolojik yanıtlar sağlamaktadır (70,71).

2.2.2.10.1 AL Amiloidoz Tedavisi ve Tedavinin Hedefleri

Tedavinin temel amacı, amiloid olarak biriken hafif zincirin üretiminden sorumlu medüller plazma hücre klonunu ortadan kaldırmaktır. Bu, hematolojik yanıt ve ardından organ yanıtı (72–75) ile sonuçlanacak ve tüm bunlar ortalama sağkalımın uzamasına ve yaşam kalitesinin iyileşmesine neden olacaktır (76). Dolaşımdaki monoklonal hafif zincir üretimi mümkün olduğunca etkin ve hızlı bir şekilde azaltılmalıdır. Günümüzde hematolojik yanıt, serum ve idrar immünfloresandaki M bileşeni azaldığında ve FLC oranı normale döndüğünde tam yanıt; FLC < 40 mg/l olduğunda çok iyi kısmi yanıt; FLC başlangıçtan > %50 azaldığında kısmi yanıt ve FLC < %50 azaldığında veya hiç azalmadığında yanıt yok olarak tanımlanmaktadır (77).

Organ yanıtı için daha fazla zamana gerek vardır, hematolojik yanıttan 6-12 ay sonra gerçekleşebilir, ancak ne kadar erken gerçekleşirse sonuç o kadar iyi olur (78). Terapötik stratejiler de her hastanın riskine göre

uyarlanmalıdır ve destek tedavisi sıkı kilo kontrolü ile diüretikler (spironolakton ve loop diüretikleri), antidiyareik ilaçlar (loperamid), antiaritmikler veya ciddi böbrek yetmezliği varsa diyaliz tedavisi gibi multidisipliner bir yaklaşımla sağlanmalıdır (79).

Seçilmiş hastalarda otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılmaktadır. Melfalan, 1990'lardan beri AL'de tercih edilen tedavi yöntemidir (80). Myelomda olduğu gibi, sorulması gereken ilk soru hastanın yüksek doz melfalan ve otolog hematopoetik kök hücre nakli için aday olup olmadığıdır. Günümüzde transplantasyon için aday olmayan hastalarda yüksek etkinliği ve iyi tolere edilebilirliği nedeniyle standart tedavi oral melfalan ve deksametazondur (81).

2.3 Epidemiyoloji

Amiloidoz prevalans ve insidansını gösteren kesin veriler literatürde bulunmamaktadır, çoğunlukla retrospektif vaka serileriyle araştırma yapılmıştır. Amiloidoz görülme sıklığı yaş, amiloidoz tipi ve coğrafi konuma göre değişiklikler göstermektedir. Amiloidoz, yaş olarak bakıldığında çocuklara göre yetişkin grupta daha sık görülmektedir (82).

AL amiloidoz batı ülkelerinde en sık görülen amiloidoz türüdür. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar, tanı anındaki ortalama yaş 64'tür ve cinsiyet olarak erkeklerde daha sık görülmektedir (83). Gelişmekte olan ülkelerde altta yatan enfeksiyöz hastalıklar nedeni ile AA amiloidoz daha sık görülmektedir (37). Altta yatan romatolojik hastalıkların kadınlarda daha çok görülmesinden dolayı AA amiloidoz, AL amiloidozun tersine kadınlarda daha sık görülmektedir (84). Ermeni, Arap ve Türklerin yoğunlukta olduğu Akdeniz ülkelerinde AA amiloidoz nedeni olarak, Ailevi Akdeniz Ateşi diğer ülkelere oranla daha fazla görülmektedir (85). A β 2 mikroglobulin amiloidozu ise uzun süre (>5-10 yıl) diyalize giren hastalarda ya da nadiren uzun süreli kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. Diyaliz tekniklerinin değişmesi ile görülme sıklığı azalmaktadır (86).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada yaşlılarda vahşi tip ATTR amiloidoz sıklığı %85 bulunmuştur (87). İngiltere'de yapılan bir diğer çalışmada ise vahşi tip ATTR amiloidozun kadınlarda erkeklere göre 8 kat fazla olduğu gösterilmiştir (88).

2.4 İmmünfloresan boyanma özelliklerine göre glomerülonefritler

İmmünfloresan incelemede, minimal değişiklik hastalığında herhangi bir immünoglobülin veya kompleman birikimi gözlenmez. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar tarafından immünoglobülin M (IgM) boyaması ve mezangial proliferasyon tanımlanmıştır (89). Membranöz nefropati erişkinlerde ortaya çıkan nefrotik sendromun en yaygın nedenlerindendir. Patolojik incelemede ışık mikroskopisi ile glomerüler bazal membranda kalınlaşma, immünfloresan mikroskopide kapillerlerde C3 ve IgG birikimi, elektron mikroskobisinde ise birikimlerin subepitelyal olduğu görülür (90). FSGS immünfloresan mikroskopisi ile sklerotik lezyonda ve mezangiumda IgM ve C3 için pozitif boyama saptanabilir (91). IgA nefropatisinde hastalığın tanımlayıcı patolojik özelliği rutin immünfloresan mikroskopi ile incelemede görüldüğü üzere glomerüllerin mezangial alanlarındaki immün birikimlerde baskın immünoglobülin olarak IgA saptanmasıdır. IgA, vakaların yaklaşık %15-40'ında tek immünoglobülinidir; geri kalan durumlarda, IgG, IgM veya her ikisi de mevcut olabilir. Glomerüler IgA, IgA nefritinin patogenezinde merkezi bir rol oynayan IgA1 alt sınıfındandır. C3, IgA nefritli biyopsilerin %90'ından fazlasında IgA ile lokalizedir. C3, C4, C4d, properdin, terminal kompleman kompleksi ve mannoz bağlayıcı lektin sıklıkla saptanırken C1q tipik olarak yoktur. Bu özellikler, IgA nefriti patogenezinde kompleman aktivasyonunun alternatif ve lektin yollarının katılımını desteklemektedir (92). Membranoproliferatif glomerulonefritin değişen yeni sınıflaması immünfloresan mikroskobik bulgulara göre yapılmıştır (93). Buna göre kompleman aracılı (C3 glomerulopatisi) ve immünkompleks aracılı MPGN şeklinde ikiye ayrılmıştır (94). İmmün kompleks/monoklonal immünoglobülin aracılı MPGN immünfloresan mikroskopide hem immünoglobülin hem de

kompleman boyanması görülür. Bu hasta grubu enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve monoklonal gamopati açısından değerlendirilmelidir (95). Kompleman aracılı MPGN, immün kompleks aracılı MPGN'ye göre daha az sıklıkta görülür. Alternatif kompleman yolunda düzensizlik ve kalıcı aktivasyon sonucu görülür. Kapiller duvarlar boyunca ve mezangiumda kompleman ürünlerinin birikimi bu MPGN formuna sebep olan ana mekanizmadır. İmmüno Floresan mikroskop ile incelemede kapiller duvar ve mezangiumda minimal veya hiç immüno globülin boyanması görülmezken, parlak C3 boyanması C3 glomerülopatiyi düşündürür. Elektron mikroskop incelemesiyle; bu vakalar yoğun depozit hastalığı ve C3 glomerülonefrit şeklinde sınıflandırılabilir. Yoğun depozit hastalığı MPGN'nin nadir bir formudur, insidansı diğer MPGN tiplerinden daha azdır ve erişkinlerdence çocuklarda daha sıklıkla saptanır (96). Anti glomerüler bazal membran hastalığının teşhisi, glomerülonefrit ve/veya alveolit ile anti-GBM antikorlarının saptanmasına dayanır. Işık mikroskopunda tipik olarak genel yaygın kresent oluşumu görülür. Kresent görülen glomerül yüzdesi sıklıkla %80'i aşar. Bazen ışık mikroskopisi membranöz nefropatideki bulguları andırır; bu tür hastalar genellikle ağır proteinüri ile başvurur. Direkt immüno Floresan mikroskopideki tipik bulgu, genellikle C3 birikiminin eşlik ettiği GBM boyunca IgG'nin lineer bir şekilde boyanmasıdır (97). Renal amiloidozun tipi genellikle böbrek biyopsileri ile belirlenir ve daha sonra ışık mikroskobu veya immüno Floresan testi ile incelenir. Işık mikroskobu tipik olarak mezangiumdan başlayıp kapiller halkalara uzanan amorf hiyalin materyalin yaygın glomerüler birikimini gösterir. İmmüno Floresan mikroskopideyse AA amiloidozda immüno globülinler ve kompleman negatiftir, ancak AL amiloidinde tipik olarak lamda veya kappa hafif zincirleri pozitifdir (98). Böbrek biyopsi bulgularının şiddeti GPA ve MPA'da hastanın kliniğiyle paraleldir. Asemptomatik hematürisi ve normal veya normale yakın böbrek fonksiyonu olan hastaların biyopsi bulgularında hafif fokal segmental GN görülebilirken, ABH ile başvuran hastaların biyopsilerinde nekrotizan ve kresentik GN görülebilir. GPA'sı olan ancak MPA'sı olmayan hastalarda granülo matöz değişiklikler olabilir, ancak iyi belgelenmiş GPA'sı olan

hastalarda bile böbrek biyopsi örneklerinde granülomlar nadiren bulunur. Arterit bazen görülür. Çoğu hastada immünfloresan inceleme ve elektron mikroskopunda, glomerüllerde az sayıda veya hiç immün birikim olmadan (pauci-immün GN) glomerulonefrit görülür (99). Enfeksiyon ilişkili glomerulonefritte immünfloresan incelemede, mezangium ve glomerüler kapiller duvarlarda yaygın granüler paternde IgG ve C3 depolanması görülür. Elektron mikroskopunda ise immün birikime bağlı karakteristik subepitelyal hörgüçler görülür (100). Stafilokok ile ilişkili glomerulonefritte doğrudan immünfloresan ile glomerüler IgA ve C3 boyaması yaygın olarak görülür ve önemli bir tanısal özelliktir (101). Endokardit ilişkili glomerulonefritte subakut endokarditte kalıcı ve uzun süreli glomerüler hasar nedeniyle membranoproliferatif patern yaygındır. İmmünfloresan boyamada ağırlıklı olarak C3 içeren, IgG'li veya IgG'siz değişen derecelerde birikimler görülür. Hidrosefali tedavisi için ventrikülo-atriyal şantların yerini ventrikülo-peritoneal şantlar aldıktan sonra şant nefriti nadir görülen bir GN haline gelmiştir. Ancak, özellikle uzun süreli hiperalimentasyon gerektiren hastalarda santral venöz kateter enfeksiyonlarına bağlı GN görülmeye başlamıştır. Bu vakalarda glomerüler morfoloji değişebilir, ancak sıklıkla seyrek kresentlerin eşlik ettiği bir MPGN paterni görülür. İmmünfloresan incelemede genellikle C3 baskın kaba granüler boyanma görülür (102). Böbrek biyopsisindeki bazı histopatolojik bulgular özellikle lupus nefriti için karakteristiktir. Başta IgG olmak üzere IgA, IgM, C1q, C3 açısından pozitif boyanma, özellikle de hepsinin pozitif boyandığı 'full-house' paterni olarak da tanımlanan durum lupus nefritinin karakteristik özelliğidir. Çok nadiren, lupus dışında da 'full-house' paterni gösteren ve son zamanlarda da 'non-lupus full-house nefropati' olarak tarif edilen lupus benzeri böbrek patolojileri vardır (103). C1q boyanması LN açısından oldukça spesifiktir ve güçlü C1q boyanmasının tek başına 'full-house' boyanma kadar sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir (104).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların Seçimi

Bu çalışmamızda, Ocak 1987 ile Şubat 2023 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çeşitli nedenlerle perkütan böbrek biyopsisi yapılan yaklaşık 4102 hasta dosyası tarandı ve biyopsi raporunda AA ve AL amiloidozu tanısı alan 146 hastanın dosya kayıtları incelendi. Biyopsi örnekleri önce ışık mikroskobunda incelenmiş daha sonra kongo kırmızı ile boyanıp polarize mikroskopta değerlendirilmiştir. Dokuda amiloidin görüldüğü olgularda ek bir kimyasal işlem yapılmış, amiloidli doku potasyum permanganata maruz bırakıldığında amiloidin dokudan çözündüğü olgularda AA amiloidoz tanısı konulmuştur. Patoloji verilerinde immünfloresan boyanmada IgG,IgM,IgA,c3c,c1q,kappa veya lambda pozitif boyanma gösteren 42 hasta immünfloresan pozitif kabul edildi. Biyopsi örneğinden herhangi bir sebepten dolayı immünfloresan inceleme yapılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 21 Şubat 2023 tarih, 2023-4/9 no'lu etik kurul onayı sonrası çalışma başlatıldı.

Patoloji verilerine göre hastalar sınıflandırıldı. 18 yaş ve üzeri çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki demografik özelliklerine, klinik ve laboratuvar verilerine hastane elektronik veri tabanından retrospektif olarak ulaşıldı.

Demografik özelliklerinde hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, ölüm ve son poliklinik başvuru tarihleri kayıt edildi. Klinik veri olarak hastaların anamnezinden başvuru şikayeti, o anki fizik muayene bulgusu, böbrek biyopsisi yapılma endikasyonu, hematüri varlığı, aile hikayesi amiloidozise neden olan birincil hastalıkları elde edildi.

Laboratuvar verilerinde, üre, kreatinin, 24 saatlik idrarda protein (ESBACH) verileri incelendi. 24 saatlik ve spot idrar protein/kreatinin oranı 3,5

gr/gün üzerinde olan hastalar nefrotik düzeyde proteinürisi var olarak, kreatinin 1,5 mg/ dL üzerinde olan hastalar böbrek fonksiyon bozukluğu var olarak kabul edildi. Böbrek fonksiyonları Cockcroft-Gault formülüyle hesaplandı.

Takip süresi yaşayan hastalarda hastaneye son başvuru tarihi, ölen hastalarda ise ölüm tarihi olarak belirtildi. Hastalar amiloidoz tanısı aldıktan sonra renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı olup olmadığı ve olduysa RRT başlanma tarihi kaydedildi.

3.2 İstatiksel Değerlendirme

Bu çalışmamızın örnek büyüklüğünü hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) en az %80 ve Tip-1 hata %5 alınarak belirlenmiştir. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov ($n>50$) testi ile bakılmış ve ölçümler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır. Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama (mean), standart sapma (SD), minimum, maksimum, sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Sürekli ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında “Bağımsız T-testi” kullanılmıştır. Genel Sağkalım süresinin incelenmesinde Kaplan-Meier Survival Analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmış ve analizler için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.26) istatistik paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Tablo 4: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre cinsiyet ilişkisi

		AA amiloidoz		AL amiloidoz		*p.
		N:128	%	N:18	%	
Cinsiyet	Kadın	51	39,8%	2	11,1%	,018
	Erkek	77	60,1%	16	88,8%	

		İmmünfloresan +AA		İmmünfloresan -AA		*p.
		N:39	%	N:89	%	
Cinsiyet	Kadın	20	51,2%	31	34,8%	,120
	Erkek	19	48,7%	58	65,1%	

		İmmünfloresan +AL		İmmünfloresan -AL		*p.
		N:3	%	N:15	%	
Cinsiyet	Kadın	0	0%	2	18,2%	,1
	Erkek	3	100,0%	13	81,8%	

Tablo 4'te amiloidoz ve immünfloresan tiplerine göre cinsiyet ilişkisi ve dağılımı verilmiştir. Buna göre bakıldığında; AA ve AL amiloidozda erkek cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,018) ; ancak hastaların cinsiyetinde immünfloresan tiplerine göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir (p>0,05).

Tablo 5: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre tanı yaşı ve ölüm yaşının karşılaştırılması

		Mean	Std. Dev.	*p.
Tanı Yaşı	AA amiloidoz	48,84	15,63	,002
	AL amiloidoz	60,47	6,18	
	İmmünfloresan +AA	45,40	16,00	,083
	İmmünfloresan -AA	50,49	15,26	
	İmmünfloresan +AL	61,00	4,00	,761
	İmmünfloresan -AL	60,09	7,56	
Ölüm Yaşı	AA amiloidoz	54,99	14,92	,762
	AL amiloidoz	56,63	8,99	
	İmmünfloresan +AA	55,00	16,38	,995
	İmmünfloresan -AA	54,98	14,22	
	İmmünfloresan +AL	57,00	9,76	,917
	İmmünfloresan -AL	56,25	9,64	

Tablo 5'te tanı ve ölüm yaşının amiloidoz ve immünfloresan tiplerine göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; AA amiloidozda tanı yaşı ortalama 48,84 iken AL amiloidozda 60,47 saptanmıştır ($p=0,002$). Ancak; hastaların tanı yaşında ve ölüm yaşında, immünfloresan tiplerine göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 6: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre başvuru şikayetinin karşılaştırılması

	AA amiloidoz		AL amiloidoz		*p.
	N=111	%	N=19	%	
Ödem	51	45,9%	13	72,2%	,213
Halsizlik	3	2,7%	0	0,0%	
Nefes darlığı	1	0,9%	0	0,0%	
Diğer şikayetler	56	50,5%	5	47,3%	

	İmmünfloresan +AA		İmmünfloresan -AA		*p.
	N=32	%	N=79	%	
Ödem	16	50,0%	35	52,9%	,619
Halsizlik	0	0%	3	4,6%	
Nefes darlığı	0	0%	1	0,0%	
Diğer şikayetler	16	50,0%	40	8,0%	

	İmmünfloresan +AL		İmmünfloresan -AL		p.
	N=3	%	N=15	%	
Ödem	2	62,5%	11	73,3%	,814
Halsizlik	0	0,0%	0	0,0%	
Nefes darlığı	1	12,5%	0	0,0%	
Diğer şikayetler	0	12,5%	4	26,7%	

Tablo 6’da başvuru şikayeti ile amiloidoz ve immünfloresan tiplerine göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Hastaların başvuru şikayetlerinde, amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma özelliklerine göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 7: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre böbrek biyopsisi endikasyonu karşılaştırılması

	AA amiloidoz		AL amiloidoz		*p.
	N=110	%	N=18	%	
Nefrotik proteinüri	76	69,1%	14	77,8%	,577
Nefritik proteinüri	6	5,5%	0	0,0%	
Böbrek fonksiyon bozukluğu	5	4,5%	0	0,0%	
Böbrek fonsiyon bozukluğu+nefrotik proteinüri	23	20,9%	4	22,2%	

	İmmunfloresan +AA		İmmunfloresan -AA		*p.
	N=32	%	N=78	%	
Nefrotik proteinüri	22	68,8%	54	69,2%	,859
Nefritik proteinüri	1	3,1%	5	6,4%	
Böbrek fonksiyon bozukluğu	2	6,3%	3	3,8%	
Böbrek fonsiyon bozukluğu+nefrotik proteinüri	7	21,9%	16	20,5%	

	İmmunfloresan +AL		İmmunfloresan -AL		*p.
	N=3	%	N=15	%	
Nefrotik proteinüri	3	100,0%	11	73,3%	,800
Nefritik proteinüri	0	0,0%	0	0,0%	
Böbrek fonksiyon bozukluğu	0	0,0%	0	0,0%	
Böbrek fonsiyon bozukluğu+nefrotik proteinüri	0	0,0%	4	26,7%	

Tablo 7’de amiloidoz ve immünfloresan tiplerine göre böbrek biyopsi endikasyonu ilişkisi ve dağılımı verilmiştir. Buna göre bakıldığında biyopsi endikasyonu en sık olarak nefrotik proteinüridir. Buna karşın; hastaların böbrek biyopsi endikasyonunda, immünfloresan tiplerine göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 8: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre 24 saatlik idrar (mg/gün) karşılaştırılması

			Mean	Std. Dev.	*p.
Esbach (mg/gün)	Amiloidoz	AA amiloidoz	9659,24	7279,33	,908
		AL amiloidoz	9880,94	7710,95	
	İmmunfloresanAA	İmmunfloresan +AA	9152,09	5613,54	,628
		İmmunfloresan -AA	9883,18	7927,51	
	İmmunfloresanAL	İmmunfloresan +AL	8205,57	6733,63	,471
		İmmunfloresan -AL	11053,70	8471,45	

Tablo 8’de amiloidoz ve immünfloresan tiplerine göre esbach ilişkisi ve dağılımı verilmiştir. Buna göre bakıldığında ortalama 24 saatlik idrar protein oranı 9638,66 mg/gün saptanmıştır; ancak hastaların 24 saatlik protein ile amiloidoz ve immünfloresan tiplerine göre istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 9: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre etyolojinin ve eşlik eden hastalıklarının karşılaştırılması

	AA amiloidoz		AL amiloidoz	
	N:128	%	N:18	%
AAA	28	21,9%	0	0,0%
Ankilozan Spondilit	4	3,1%	0	0,0%
Romatoid Artrit	10	7,8%	0	0,0%
Bronşiektazi	9	7,0%	0	0,0%
Tüberküloz	2	1,6%	0	0,0%
Kronik enfeksiyon (Osteomyelit, Prostat absesi)	4	3,1%	0	0,0%
Malignite	7	5,5%	0	0,0%
Multiple Myelom	0	0,0%	15	83,3%
Primer Amiloidoz	0	0,0%	3	16,7%
İdyopatik	58	36,4%	0	0,0%
İnflamatuvar barsak hastalığı	4	3,1%	0	0,0%
Behçet	1	0,8%		
SLE	1	0,8%		

	İmmünfloresan +AA		İmmünfloresan -AA	
	N:39	%	N:89	%
AAA	9	21,9%	19	21,3%
Ankilozan spondilit	0	0,0%	4	4,5%
Romatoid Artrit	4	10,3%	6	6,7%
Bronşiektazi	0	0,0%	9	10,1%
Tüberküloz	0	0,0%	2	2,2%
Kronik enfeksiyon (Osteomyelit, Prostat absesi)	2	5,1%	2	2,2%
Malignite	3	7,7%	4	4,5%
İdyopatik	20	51,3%	34	42,7%
Behçet	0	0,0%	1	2,4%
İnflamatuvar barsak hastalığı	1	2,6%	3	3,4%
SLE	0	0,0%	1	1,1%

Tablo 9 (devam): Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre etyolojinin ve eşlik eden hastalıklarının karşılaştırılması

	İmmünfloresan +AL		İmmünfloresan -AL	
	N:3	%	N:15	%
Multiple Myelom	2	66,7%	13	86,7%
Primer Amiloidoz	1	33,3%	2	13,3%

Tablo 9’da amiloidoz ve immünfloresan tiplerine göre etyoloji ilişkisi ve dağılımı verilmiştir. Buna göre AA amiloidoz tanısı alan hastalarda %21,9 ile en sık AAA, ikinci sıklıkta %7,8 ile RA; AL amiloidozda en sık neden %83,3 ile multiple myelom saptanmıştır; ancak hastaların etyolojileri ile immünfloresan tiplerine göre istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 10: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması

	AA amiloidoz		AL amiloidoz	
	N=30	%	N=7	%
DM	3	10,0%	3	42,9%
HT	19	63,3%	3	42,9%
Toksik multinodüler guatr	2	6,7%	0	0,0%
HBV/HCV	3	10,0%	0	0,0%
DM+HT	3	10,0%	1	14,3%

	İmmünfloresan +AA		İmmünfloresan -AA	
	N=5	%	N=25	%
DM	1	20,0%	2	8,0%
HT	3	60,0%	16	64,0%
Toksik multinodüler guatr	1	20,0%	1	4,0%
HBV/HCV	0	0,0%	3	12,0%
DM+HT	0	0,0%	3	12,0%

	İmmünfloresan +AL		İmmünfloresan -AL	
	N	%	N	%
DM	1	100,0%	2	33,3%
HT	0	0,0%	3	50,0%
DM+HT	0	0,0%	1	16,7%

Tablo 10’da amiloidoz ve immünfloresan tiplerine göre eşlik eden hastalık ilişkisi ve dağılımı verilmiştir. Amiloidoz ve immünfloresan tiplerine göre eşlik eden hastalıklarda istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 11: Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma pozitifliğine göre diyaliz ve ölüm verilerinin karşılaştırılması

	AA amiloidoz		AL amiloidoz		*p.
	N=81	%	N=16	%	
Diyaliz	24	29,6%	5	31,3%	,897
Sağ	40	49,4%	5	29,4%	,133
Ölüm	41	50,6%	11	70,6%	

	İmmünfloresan +AA		İmmünfloresan -AA		*p.
	N=23	%	N:58	%	
Diyaliz	12	52,27%	12	20,7%	,0,245
Sağ	9	39,1%	31	53,4%	
Ölüm	14	60,9%	27	46,6%	

	İmmünfloresan +AL		İmmünfloresan -AL		*p.
	N=3	%	N=13	%	
Diyaliz	1	33,3%	4	30,8%	,931
Sağ	1	33,3%	4	28,6%	
Ölüm	2	66,7%	10	71,4%	

Tablo 11’de amiloidoz ve immünfloresan tiplerine göre diyaliz ve ölüm ilişkisi ve dağılımı verilmiştir. Buna göre hastaların diyaliz ve ölüm ile amiloidoz ve immünfloresan tiplerine göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 12: İmmüfloresan boyanma gösteren amiloidoz hastalarında immunfloresan boyanma çeşitliliği

	N:39	%	
İmmunfloresan + AA	C3c	7	17,9%
	IgM+C3c	6	15,3%
	IgA+IgG+C3c	5	12,8%
	IgM	5	12,8%
	IgA+IgM+IgG	4	10,2%
	IgM+IgG+C3c	3	7,6%
	IgM+IgG	2	5,1%
	IgA+IgG	2	5,1%
	IgA+IgM	1	2,5%
	IgA+IgM+IgG+C3c+C1q	1	2,5%
	IgM+C3c+C1q	1	2,5%
	IgM+IgG+C1q	1	2,5%
	IgA+IgM+C3c	1	2,5%
	IgA+IgG+C3c+C1q	1	2,5%
	Iga+igg+c3c+c1q	1	2,5%
	IgG+C3c	1	2,5%
	IgA+IgM+IgG+C3c	1	2,5%
	N:3		
İmmunfloresan + AL	IgA+IgM+IgG+C3c+C1q	1	33,3%
	IgA+IgM	1	33,3%
	IgA+IgM+C3c	1	33,3

Tablo 12’de immüfloresan boyanma gösteren hastalarda boyanma çeşitliliğinin dağılımı verilmiştir.

Tablo 13: İmmüfloresan boyanma gösteren AA ve AL amiloidozda boyanma tiplerinin özelliklerinin karşılaştırması

	AA Amiloidoz N:39	AL Amiloidoz N:3
IgA	N:14 %35,8	N:3 %100
IgM	N:24 %61,5	N:3 %100
IgG	N:21 %53,8	N:1 %33,3
C3c	N:24 %61,5	N:2 %66,6
C1q	N:4 %10,2	N:1 %33,3
Kappa		
Lambda		N:1 %33,3

Tablo 13'te AA ve AL amiloidozda boyanma tiplerinin özelliklerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Etyolojisi bilinen AA amiloidoz hastalarında immüfloresan boyanma tiplerini gözden geçirdik. Bunlar tablo 14-18 arasında gösterilmiştir.

Tablo 14: AAA hastalarında immüfloresan boyanma çeşitliliği

	N:9	%
IgA	2	22,2%
IgM	5	55,5%
IgG	4	44,4%
C3c	8	88,8%

Tablo 14'e göre immünfloresan pozitif AAA tanısı alan 9 hastanın %88,8'inde C3c, %55,5'inde IgM, %22,2'sinde IgA, %44,4'ünde IgG, pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 15: RA'da immünfloresan boyanma çeşitliliği

	N:4	%
IgA	2	50,0%
IgM	3	75,0%
IgG	2	50,0%
C3c	1	25,0%

Tablo 15'e göre immünfloresan pozitif RA tanısı alan 4 hastanın %50'sinde IgA, %75'inde IgM, %50'sinde IgG, %25'inde C3c pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 16: Tüberküloz dışı kronik enfeksiyonda immünfloresan boyanma çeşitliliği

	N:2	%
IgA	1	50,0%
IgM	2	100,0%
C3c	1	50,0%

Tablo 16'ya göre immünfloresan pozitif kronik enfeksiyon tanısı alan 2 hastanın %50'sinde IgA, %100'ünde IgM, %50'sinde C3c pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 17: Malignitede immüfloresan boyanma çeşitliliği

	N:3	%
IgA	1	33,3%
IgM	3	100,0%
IgG	1	33,3%
C3c	2	66,6%
C1q	1	33,3%

Tablo 17'ye göre immüfloresan pozitif malignite tanısı alan 3 hastanın %33,3'ünde IgA, %100'ünde IgM, %33,3'ünde IgG, %66,6'sında C3c, %33,3'ünde C1q pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 18: İnflamatuvar barsak hastalığında immüfloresan boyanma çeşitliliği

	N:1	%
IgM	1	100,0%
IgG	1	100,0%
C1q	1	100,0%

Tablo 18'e göre immüfloresan pozitif inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan 1 %100'ünde IgM, %100'ünde IgG, %100'ünde C1q pozitifliği saptanmıştır.

AA amiloidozda immüfloresan boyanma gösteren hastalarda boyanma tiplerine göre etyolojik dağılımı ayrı ayrı gözden geçirdik. Bunlar tablo 19-23 arasında gösterilmiştir.

Tablo 19: AA amiloidozda IgA boyanma gösteren 14 vakada etyoloji dağılımı

	N:14	%	*p
AAA	2	%14,3	
RA	2	%14,3	
Kronik enfeksiyon	1	%7,1	,874
Malignite	1	%7,1	
İdyopatik	8	%7,1	

Tablo 19'da IgA boyanma gösteren 14 hastanın %14,3'ü AAA, %7,1'i kronik enfeksiyon, %14,3'ü RA, %7,1'i malignite, %7,1'i idyopatik idi.

Tablo 20: AA amiloidozda IgM boyanma gösteren 24 vakada etyoloji dağılımı

	N:24	%	*p.
AAA	5	%20,8	
RA	3	%12,5	
Kronik enfeksiyon	2	%8,3	,432
Malignite	3	%12,5	
İnflamatuvar barsak hastalığı	1	%4,2	
İdyopatik	10	%41,7	

Tablo 20'de IgM boyanma gösteren 24 hastanın %20,8'i AAA, %12,5'i RA, %8,3'ü kronik enfeksiyon, %12,5'i malignite, %4,2'si inflamatuvar barsak hastalığı, %41,7'si idyopatik idi.

Tablo 21: AA amiloidozda IgG boyanma gösteren 21 vakada etyoloji dağılımı

	N:21	%	*p.
AAA	4	%19,0	
RA	2	%9,5	
Malignite	1	%4,8	,798
İnflamatuvar barsak hastalığı	1	%4,8	
İdyopatik	13	%61,9	

Tablo 21’de IgG boyanma gösteren 21 hastanın %19’u AAA, %9,5’i RA, %4,8’i malignite, %4,8’i inflamatuvar barsak hastalığı, %61,9’u idyopatik idi.

Tablo 22: AA amiloidozda C3c boyanma gösteren 27 vakada etyoloji dağılımı

	N:27	%	*p.
AAA	8	%30,8	
RA	1	%3,8	
Kronik enfeksiyon	1	%3,8	,977
Malignite	2	%7,7	
İdyopatik	15	%53,8	

Tablo 22’de C3c boyanma gösteren 27 hastadan %30,8’i AAA, %3,8’i RA, %3,8’i kronik enfeksiyon, %7,7’si malignite, %53,8’i idyopatik idi.

Tablo 23: AA amiloidozda C1q boyanma gösteren 4 vakada etyoloji dağılımı

	N:4	%	*p.
Malignite	1	25,0%	
İnflamatuvar barsak hastalığı	1	25,0%	,354
İdyopatik	2	50,0%	

Tablo 23'te C1q boyanma gösteren 4 hastadan %25'i malignite, %25'i inflamatuvar barsak hastalığı, %50'si idyopatik idi.

Etyolojisi bilinen AL amiloidoz hastalarında immünfloresan boyanma tiplerini gözden geçirdik. Bunlar tablo 24 ve 25'te gösterilmiştir.

Tablo 24: Multiple myelomda immünfloresan boyanma çeşitliliği

	N:3	%
IgA	2	66,6%
IgM	1	33,3%
IgG	1	33,3%
C3c	1	33,3%
C1q	1	33,3%
Lambda	1	33,3%

Tablo 24'te immünfloresan pozitif multiple myelom tanısı alan 3 hastadan %66,6'sında IgA, %33,3 IgM, %33,3'ünde C3c, %33,3'ünde IgG, %33,3'ünde C1q, %33,3'ünde lambda pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 25: Primer amiloidozda immünfloresan boyanma çeşitliliği

	N:1	%
IgA	1	100,0%
IgM	1	100,0%
C3c	1	100,0%

Tablo 25'te immü floresan pozitif primer amiloidoz tanısı alan 1 hastadan %100'ünde IgA, %100'ünde IgM, %100'ünde C3c pozitifliği saptanmıştır

AL amiloidozda immü floresan boyanma gösteren hastalarda boyanma tiplerine göre etyolojik dağılımı ayrı ayrı gözden geçirdik. Bunlar tablo 29-35 arasında gösterilmiştir.

Tablo 26: AL amiloidozda IgA boyanma gösteren 3 vakada etyoloji dağılımı

	N:3	%
Multiple myelom	2	66,6%
Primer amiloidoz	1	33,3%

Tablo 26'da IgA boyanma gösteren 3 hastadan %66,6'sı multiple myelom %33,3'ü primer amiloidoz tanısı almıştır.

Tablo 27: AL amiloidozda IgM boyanma gösteren 3 vakada etyoloji dağılımı

	N:3	%
Multiple myelom	2	66,6%
Primer amiloidoz	1	33,3%

Tablo 27'de IgM boyanma gösteren 3 hastadan %66,6'sı multiple myelom %33,3'ü primer amiloidoz tanısı almıştır.

Tablo 28: AL amiloidozda IgG boyanma gösteren 1 hastada etyoloji dağılımı

	N:1	%
Multiple myelom	1	100,0%

Tablo 28'de IgG boyanma gösteren 1 hastadan %100'ü multiple myelom tanısı almıştır.

Tablo 29: AL amiloidozda C3c boyanma gösteren 2 vakada etyoloji dağılımı

	N:2	%
Multiple myelom	1	50,0%
Primer amiloidoz	1	50,0%

Tablo 29’da C3c boyanma gösteren 2 hastadan %50’si multiple myelom, %50’si primer amiloidoz tanısı almıştır.

Tablo 30: AL amiloidozda C1q boyanma gösteren 1 vakada etyoloji dağılımı

	N:1	%
Multiple myelom	1	100,0%

Tablo 30’da C1q boyanma gösteren 1 hastadan %100’ü multiple myelom tanısı almıştır.

Tablo 31: AL amiloidozda lambda boyanma gösteren 1 vakada etyoloji dağılımı

	N:1	%
Multiple myelom	1	100,0%

Tablo 31’de lambda boyanma gösteren 1 hastadan %100’ü multiple myelom tanısı almıştır.

TARTIŞMA

Amiloidoz, ekstrasellüler alanda anormal yapıdaki çeşitli proteinlerin birikmesi sonucu oluşan, ciddi organ hasarı ve sistemik tutulumla seyreden, pek çok etyolojik faktörün sorumlu olduğu genel bir klinik tablodur. Dokularda amiloid depozitlerinin gösterilmesiyle tanı konur. Amiloid birikimine neden olan çeşitli protein prekürsörleri vardır. A amiloid proteini ve AL tip amiloidoz yanında transtiretin, beta-2 mikroglobulin, kalsitonin ve sistatin C de birikimlerde saptanan amiloid proteinlerdir (105). Amiloidoz tanısı koydurabilecek kesin bir laboratuvar tetkiki ya da görüntüleme yöntemi yoktur. Hastalıktan şüphelenilmediği sürece hastaların tanı alması uzun sürmekte, bu süre içerisinde de hastalarda amiloidoza bağlı organ yetmezlikleri görülmekte ve ölüm oranı artmaktadır. AA amiloidozun başlıca prezentasyonu amiloid nefropatisi olup, temel özellikleri böbrek fonksiyon bozukluğu ve proteinüridir. Amiloidin 10-20 yıl süren latent doku birikimini takiben, semptomatik bir evre proteinürik, nefrotik ve üremik evreler boyunca kademeli olarak gelişir ve 10-20 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ulaşır (37,106,107). Bu hastalık seyri, inflamasyonun derecesine ve genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak daha uzun veya daha kısa sürebilir (108,109). Kolşisin ile profilaksi ve son zamanlarda IL-1 blokerleri, AAA ile ilişkili amiloid nefropatisinin gelişimini önleyebilir, ilerlemesini yavaşlatabilir ve proteinüriyi tersine çevirebilir. Bununla birlikte, belirli koşullar altında, uzun süreli amiloid nefropatisinin seyri belirgin şekilde kısalabilir. Aniden başlayan şiddetli proteinüri (genellikle >10 g/gün) ve hızla ilerleyen renal yetmezliği, birkaç gün ila birkaç hafta içinde SDBY'ye ulaşma 'amiloid fırtınası' olarak adlandırılır. Amiloidoz tanısı histopatolojik inceleme ile konur. Sensitivite böbrek biyopsisinde %88, rektal biyopside %75, karaciğer biyopsisinde %48, dişeti biyopsisinde ise %19 olarak bildirilmiştir. Sistemik amiloidozda en sık tutulan organ böbrektir(37,110–112). Altta yatan hastalık tedavi edilmedikçe böbrek fonksiyonları bozulmakta ve RRT gerektiren son dönem böbrek yetmezliği

gelişmektedir. Hastalar genellikle son dönem böbrek yetmezliği ve RRT komplikasyonları nedeni ile kaybedilmektedir (113). Böbrek biyopsisinde immünfloresan boyanmanın olması hastada immünolojik sürecin olduğunu gösterir. Genellikle immünkompleks veya kompleman ilişkili hastalıklarda boyanma beklenir. Amiloidoz bir immünkompleks hastalığı değildir. Amiloidoz vakalarına eşlik eden immünkompleks birikimi beklenmedik bir durumdur. Bu çalışmamızda renal amiloidoz tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif taranarak amiloid birikimine eşlik eden immünfloresan boyanmanın etyoloji ve klinik tablo ile ilişkisinin değerlendirilmesini amaçladık. İmmünfloresan boyanma özelliklerine bakıldığında AA amiloidozda 39 hasta, AL amiloidozda 3 hasta immünfloresan boyanma (IgG,IgM,IgA, c3c, c1q, kappa, lambda) özelliği göstermiştir.

Chugh ve ark. (114) glomerüler hastalık etyolojisini araştırdığı 1980 hastada renal amiloidoz oranını biyopsi ile % 8,4 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran yaklaşık olarak %12 saptanmıştır ve literatür ile uyumludur.

ABD, İtalya ve Almanya gibi gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda en sık amiloidoz tipi AL amiloidoz olarak saptanmıştır (115). Mısırdaki yapılan bir çalışmada %80 (116), 2015 yılında üniversitemizde yapılan çalışmada %89 (117), bizim çalışmamızda ise %87 AA amiloidoz saptanmıştır. Bu farkın nedeni amiloidoz tiplerinin coğrafi bölge ve etnik gruplara göre değişiklik göstermesidir.

ABD, İtalya ve Almanya gibi gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda en sık amiloidoz tipi AL amiloidoz olarak saptanmıştır (115). Mısırdaki yapılan bir çalışmada %80 (116), 2015 yılında üniversitemizde yapılan çalışmada %89 (117), bizim çalışmamızda ise %87,6 AA amiloidoz saptanmıştır. Bu farkın nedeni amiloidoz tiplerinin coğrafi bölge ve etnik gruplara göre değişiklik göstermesidir.

Amiloidoz, erkeklerde daha fazla oranda görülmektedir. Wright ve ark. (118) yaptığı çalışmada 2,58, Kyle ve ark. (119) yaptığı çalışmada ise bu oran

1,53 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da amiloidoz literatür ile uyumlu olarak 1,75 oranı ile erkeklerde daha sıktır ancak; immünfloresan boyanma özelliklerine göre AA ve AL amiloidozda cinsiyet açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Amiloidoz tipleri ile yaş dağılımı farklılık göstermektedir. Primer amiloidozun daha sık görüldüğü gelişmiş ülkelerde olgular daha ileri yaşlardadır. Wright ve ark. (118) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 63, Kyle ve ark. (119) yaptığı çalışmada ise 61, Yılmaz M. ve ark. yaptığı çalışmada 41,85'dir (120). Çalışmamızda yaş ortalaması AA amiloidozda 48, AL amiloidozda 60 olup literatür ile uyumlu bulunmaktadır. Bunun nedeni AAA'nın ülkemizde sık görülmesi ve enfeksiyon hastalıklarının yeterince kontrol altında tutulmaması olabileceği düşünülmektedir ancak; immünfloresan boyanma özelliklerine göre tanı yaşı arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Amiloidozda semptom ve bulgular tutulan organa göre değişmektedir. AA amiloidozda başlıca böbrek, karaciğer ve dalak tutulumu ön planda iken AL amiloidozda daha yaygın bir organ tutulumu görülmektedir. AL amiloidozda, dalak ve böbrek tutulumuna ek olarak karaciğer, akciğer, barsak, kemik iliği, lenf nodları, kalp, cilt, lokomotor sistem, dil ve periferik sinir sistemi tutulumu da görülebilmektedir (121). Renal amiloidoz geliştikten sonra çoğu olguda 2-13 yıl içinde kronik böbrek yetmezliğine gidiş görülmekte ve kronik böbrek yetmezliği AA amiloidoza bağlı ölümlerin % 60'ından sorumlu tutulmaktadır (3,122,123). Literatürde bulunan çalışmalara göre amiloidozda böbrek tutulumunun en sık bulgusu proteinüri ve ödemdir (37,124). Olguların % 50-60'ında nefrotik proteinüri görülmektedir ve kötü prognozla ilişkilidir (112). Çalışmamızda AA amiloidoz olgularının anında %69'unda nefrotik proteinüri saptanmıştır. Nefrotik proteinüri ile uyumlu olarak hastalarda en sık başvuru sebebi %52 ile ödemdir. Renal replasman tedavisi ihtiyacı ise AA amiloidozda %29,6, AL amiloidozda %31,3 saptanmıştır. İmmünfloresan boyanma pozitif ve negatif vakalarda klinik seyir açısından anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Batı dünyasında AA amiloidozunun en sık sebebi romatoid artrit iken gelişmekte olan ülkelerde kronik enfeksiyon süreçleri ilk sıradadır. Akdenize kıyısı olan ülkelerde AAA oldukça sıktır (125). Çalışmamızda AA amiloidozda %21,9 ile en sık neden AAA, AL amiloidozda ise %83,3 ile en sık neden multiple myelom saptanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda AAA sonrasında görülen en sık amiloidoz nedeni tüberküloz iken bizim çalışmamızda romatoid artrit ve bronşiektazi bulunmuştur. Bunun nedeni olarak günümüzde tüberküloz sıklığının uygun tedavi ile azalmasına karşın sigara içim oranının yüksek olması nedeni ile akciğer hastalıklarının sıklığının artması ve romatolojik hastalıklarda tanı koyma oranlarının artması düşünülmüştür. Üç yüz yetmiş dört olgunun prospektif olarak izlendiği bir çalışmada, idiyopatik olguların oranı %6 olarak bildirilmiştir (37) Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise idiyopatik olguların oranı %2 iken, diğer bir çalışmada ise %7 olarak bildirilmiştir (126,127). Bizim çalışmamızda bu oran %36,4 olup literatüre göre daha sık olmasının nedeni hasta verilerinin eksik olması ve takiplerine devam etmemeleri, etyolojik nedene yönelik tetkiklerinin tamamlanamaması olarak düşünülmüştür. İmmünfloresan boyanma özelliklerine bakıldığında da amiloidoz etyolojisi açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Literatürde genellikle 10 yıl üzerindeki RA'lı olgularda AA amiloidoz geliştiği bildirilmiştir, bizim de 10 RA'lı olgumuz amiloidoz tanısı aldığı anda ortalama takip süresi 12 yıl idi. RA'daki amiloidoz sıklığı % 6-8 arasında bildirilmekle beraber otopsi serilerinde bu oran % 17'lere kadar çıkabilmektedir (128,129). RA'de nefrotik düzeyde proteinüri amiloidozlu olgularda % 37 ile %87 arasında bildirilmektedir, bizim de 10 olgumuzun 7'sinde nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu.

Kan basıncı açısından amiloidoz hastalarında genel olarak beklenen bulgu, kan basıncının normalin alt sınırında ya da düşük olmasıdır. Ancak bizim çalışmamızda hipertansiyon daha sık bulunmuştur. Çalışmamızda eşlik eden hastalıkları açısından bakıldığında; %63,3 ile en çok HT saptanmıştır. Amiloidoz tipi ve immünfloresan boyanma özelliğine göre eşlik eden hastalıklarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilememiştir.

Lanchmann ve ark. (37) serilerinde malignite oranını %1 (4 olgu) ve altta yatan hastalıkları lenfoma veya mezotelyoma olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda tanı anında 7 olguda malignite tanısı mevcuttu. Ülkemizde reaktif amiloidoz tanısı alan hastalarda malignite akla gelmeli ve idyopatik kabul edilen olgular temel tarama testleri ile araştırılmalıdır.

Çalışmamızın retrospektif olması ve geniş bir süredeki vakaları kapsamaması nedeniyle vakaların biyopsi öncesi ve sonrası klinik seyirleri ve böbrek yetmezliğinin ilerleme hızı ile ilgili verilere vakaların bir kısmında sahip değildik. Ancak hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği endikasyonu ile biyopsi yapılan vakalarda amiloidoza eşlik eden zengin bir immünfloresan boyanma dikkatimizi çekmişti. Hatta bu vakaların ikisi yaşlı erkek hasta olmaları ve lupusun başka kriterlerine sahip olmamalarına rağmen lupus nefritindeki full house immünfloresan boyanma benzeri immünfloresan boyanma paterni göstermişlerdi.

Amiloidoz vakalarında “Amiloidoz Fırtınası” diye nitelendirilen hızlı gelişen renal yetmezlik tablosunun olduğu bilinmektedir. Bizim vakalarımızda da hızlı gelişen böbrek yetmezliğinde immünfloresan boyanmanın gözlemsel olarak daha fazla olması belki de bu vakalarda eşlik eden immünolojik olayların bir yansıması olabilir.

İstatistiksel olarak bu konuda anlamlı bir sonuca ulaşamamak da bizim çalışmamız bu yönüyle yeni yapılacak çalışmalara bir pencere açabilir diye düşünmekteyiz.

Literatürde immünfloresan boyanma özellikleri daha çok glomerülonefritlerde, tiplendirmeye yönelik bakılmaktadır. Çalışmamızda böbrek biyopsilerinde amiloidoz tanısı alan hastaların immünfloresan boyanma özelliklerine göre klinik özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Hastalarımızda immünfloresan boyanma özelliklerine bakıldığında IgA, IgM, IgG, C3c, C1q boyanmasında etyolojik açıdan anlamlı farklılıklar elde edemedik. Bunu sebebi vaka sayımızın azlığı olabilir. Literatürde de amiloidoz

tanısı alan hastalarda immünfloresan incelemeye yönelik herhangi bir çalışma yapılmadığı için karşılaştırma yapamadık.



KAYNAKLAR

1. Rosengren S, Mellqvist UH, Nahi H, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in Sweden, long-term results from all patients treated in 1994-2009. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(12):1569–72.
2. Rud V, Wir- B, Zucker L, et al. Ueber eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefumene Substanz mit der chemischen Reaction der. 1851;135–8.
3. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med.* 1997;337(13):898–909.
4. Tirczaman O, Wahner-Roedler DL, Malek RS et al. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder: a case series of 31 patients. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(12):1264–8.
5. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2018;25(4):215–9.
6. Bustamante JG, Zaidi SRH. *Amyloidosis.* 1st edition. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
7. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3458–71.
8. Linke RP, Oos R, Wiegel NM, Nathrath WBJ. Classification of amyloidosis: misdiagnosing by way of incomplete immunohistochemistry and how to prevent it. *Acta Histochem.* 2006;108(3):197–208.
9. von Hutten H, Mihatsch M, Lobeck H, et al. Prevalence and origin of amyloid in kidney biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(8):1198–205.
10. Kashtan C. Autotopes and allotopes. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3455–7.
11. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci.* 2004;107(2):125–36.
12. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2543–56.

13. Hudson BG. The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(10):2514–27.
14. Kitching AR, Hutton HL. The Players: Cells Involved in Glomerular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2016;11(9):1664–74.
15. Dobson CM, Karplus M. The fundamentals of protein folding: bringing together theory and experiment. *Curr Opin Struct Biol*. 1999;9(1):92–101.
16. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med*. 2004;255(2):159–78.
17. Lundmark K, Westermark GT, Nyström S, Murphy CL, Solomon A, Westermark P. Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(10):6979–84.
18. Sultan A, Raman B, Rao CM, Tangirala R. The extracellular chaperone haptoglobin prevents serum fatty acid-promoted amyloid fibril formation of β 2-microglobulin, resistance to lysosomal degradation, and cytotoxicity. *J Biol Chem*. 2013;288(45):32326–42.
19. Scholefield Z, Yates EA, Wayne G, et al. Heparan sulfate regulates amyloid precursor protein processing by BACE1, the Alzheimer's beta-secretase. *J Cell Biol*. 2003 Oct 13;163(1):97–107.
20. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med*. 2004;255(2):159–78.
21. Calero M, Rostagno A, Ghiso J. Search for amyloid-binding proteins by affinity chromatography. *Methods Mol Biol*. 2012;849:213–23.
22. Kisilevsky R. The relation of proteoglycans, serum amyloid P and apo E to amyloidosis current status, 2000. *Amyloid* . 2000;7(1):23–5.
23. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*. 2002;417(6886):254–9.
24. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1106–14.
25. Hawkins PN, Aprile C, Capri G, et al. Scintigraphic imaging and turnover studies with iodine-131 labelled serum amyloid P component in systemic amyloidosis. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(7):701–8.
26. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature*. 2010;468(7320):93–7.

27. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med*. 2006;57:223–41.
28. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2010;17(3–4):101–4.
29. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583–96.
30. Colegrove KM, Gulland FMD, Harr K, Naydan DK, Lowenstine LJ. Pathological features of amyloidosis in stranded California sea lions (*Zalophus californianus*). *J Comp Pathol*. 2009;140(2–3):105–12.
31. Van Rooijen N, Sanders A. Liposome mediated depletion of macrophages: mechanism of action, preparation of liposomes and applications. *J Immunol Methods*. 1994;174(1–2):83–93.
32. Majumdar A, Chung H, Dolios G, et al. Degradation of fibrillar forms of Alzheimer's amyloid beta-peptide by macrophages. *Neurobiol Aging*. 2008;29(5):707–15.
33. Dodel RC, Du Y, Depboylu C, et al. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(10):1472–4.
34. Hrcic R, Wall J, Wolfenbarger DA, et al. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. *Am J Pathol*. 2000;157(4):1239–46.
35. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2012;19(4):167–70.
36. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1924–33.
37. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361–71.
38. Ajiro J, Narita I, Sato F, Saga D, Hasegawa H, Kuroda T, et al. SAA1 gene polymorphisms and the risk of AA amyloidosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2006;16(5):294–9.
39. Pinney JH, Lachmann HJ, Sattianayagam PT, et al. Renal Transplantation in Systemic Amyloidosis—Importance of Amyloid Fibril Type and Precursor Protein Abundance. *Am J Transplant*. 2013;13(2):433–41.

40. Mahmood S, Palladini G, Sanchorawala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2014;99(2):209–21.
41. Lachmann HJ. Unicentric Castleman's disease complicated by systemic AA amyloidosis: a curable disease. *QJM*. 2002;95(4):211–8.
42. Castellano I, Gómez-Martino JR, Hernández MT, et al. Remission of nephrotic syndrome caused by renal amyloidosis secondary to pulmonary tuberculosis after tuberculostatic treatment. *Nefrologia*. 2001;21(1):88–91.
43. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, et al. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(1):117–24.
44. Meinzer U, Quartier P, Alexandra J-F, et al. Interleukin-1 Targeting Drugs in Familial Mediterranean Fever: A Case Series and a Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):265–71.
45. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–85.
46. Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology*. 2001;40(7):821–5.
47. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med*. 2005;118(5):552–6.
48. Dember LM, Jaber BL. Dialysis-related amyloidosis: late finding or hidden epidemic? *Semin Dial*. 2006;19(2):105–9.
49. Bernier GM, Conrad ME. Catabolism of human beta-2-microglobulin by the rat kidney. *Am J Physiol*. 1969;217(5):1359–62.
50. Campistol JM. Dialysis-related amyloidosis after renal transplantation. *Semin Dial*. 2001;14(2):99–102.
51. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(7):2843–5.
52. Lobato L. Portuguese-type amyloidosis (transthyretin amyloidosis, ATTR V30M). *J Nephrol*. 2003;16(3):438–42.
53. Said G. Familial amyloid polyneuropathy: mechanisms leading to nerve degeneration. *Amyloid*. 2003;10 (Suppl 1):7–12.

54. Sousa MM, Saraiva MJ. Neurodegeneration in familial amyloid polyneuropathy: from pathology to molecular signaling. *Prog Neurobiol.* 2003;71(5):385–400.
55. Benson MD, Liepnieks J, Uemichi T, Wheeler G, Correa R. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. *Nat Genet.* 1993;3(3):252–5.
56. Uemichi T, Liepnieks JJ, Benson MD. Hereditary renal amyloidosis with a novel variant fibrinogen. *J Clin Invest.* 1994;93(2):731–6.
57. Benson MD. The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(6):909–27.
58. Weiss SW, Page DL. Amyloid nephropathy of Ostertag with special reference to renal glomerular giant cells. *Am J Pathol.* 1973;72(3):447–60.
59. Korenaga T, Yan J, Sawashita J, et al. Transmission of amyloidosis in offspring of mice with AApoAII amyloidosis. *Am J Pathol.* 2006;168(3):898–906.
60. Meretoja J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. *Ann Clin Res.* 1969;1(4):314–24.
61. de la Chapelle A, Kere J, Sack GH, Tolvanen R, Maury CP. Familial amyloidosis, Finnish type: G654----a mutation of the gelsolin gene in Finnish families and an unrelated American family. *Genomics.* 1992;13(3):898–901.
62. Kazmirski SL, Isaacson RL, An C, et al. Loss of a metal-binding site in gelsolin leads to familial amyloidosis-Finnish type. *Nat Struct Biol.* 2002;9(2):112–6.
63. Burtnick LD, Urosev D, Irobi E, Narayan K, Robinson RC. Structure of the N-terminal half of gelsolin bound to actin: roles in severing, apoptosis and FAF. *EMBO J.* 2004;23(14):2713–22.
64. Chen CD, Huff ME, Matteson J, et al. Furin initiates gelsolin familial amyloidosis in the Golgi through a defect in Ca(2+) stabilization. *EMBO J.* 2001;20(22):6277–87.
65. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(5):693–703.

66. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Usefulness and limitations of ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(3):470–8.
67. Palladini G, Barassi A, Klersy C, et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood*. 2010;116(18):3426–30.
68. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989–95.
69. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013;121(17):3420–7.
70. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Goodman HJB, et al. AL amyloidosis associated with IgM paraproteinemia: clinical profile and treatment outcome. *Blood*. 2008;112(10):4009–16.
71. Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL, et al. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(2):99–109.
72. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (Primary [AL], immunoglobulin light chain): The natural history in 80 patients. *Am J Med*. 1988;85(1):73–80.
73. Bryce AH, Ketterling RP, Gertz MA, et al. Translocation t(11;14) and survival of patients with light chain (AL) amyloidosis. *Haematologica*. 2009;94(3):380–6.
74. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4541–9.
75. Girnius S, Seldin DC, Cibeira MT, Sanchowawala V. New Hematologic Response Criteria Predict Survival in Patients With Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Treated With High-Dose Melphalan and Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2749–50.
76. Leung N, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Renal Response After High-Dose Melphalan and Stem Cell Transplantation Is a Favorable Marker in Patients With Primary Systemic Amyloidosis. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(2):270–7.

77. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4541–9.
78. Kaufman GP, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Kinetics of organ response and survival following normalization of the serum free light chain ratio in AL amyloidosis. *Am J Hematol*. 2015;90(3):181–6.
79. Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1054–81.
80. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A Trial of Three Regimens for Primary Amyloidosis: Colchicine Alone, Melphalan and Prednisone, and Melphalan, Prednisone, and Colchicine. *N Engl J Med*. 1997;336(17):1202–7.
81. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1083–93.
82. Cazalets C, Cador B, Mauduit N, et al. Epidemiologic description of amyloidosis diagnosed at the University Hospital of Rennes from 1995 to 1999. 2003 Jul;24(7):424–30.
83. Shimazaki C, Hata H, Iida S, Ueda M, Katoh N, Sekijima Y, et al. Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan. *Intern Med*. 2018;57(2):181–7.
84. Janssen S, Van Rijswijk MH, Meijer S, Ruinen L, Van der Hem GK. Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth J Med*. 1986;29(11):376–85.
85. Tunca M, Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1–11.
86. Schiff H, Fischer R, Lang SM, Mangel E. Clinical manifestations of AB-amyloidosis: effects of biocompatibility and flux. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(6):840–5.
87. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232–9.
88. Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. *Kidney Dis*. 2016;2(1):10–9.
89. Saha TC, Singh H. Minimal change disease: a review. *South Med J*. 2006;99(11):1264–70.
90. Bomback AS, Fervenza FC. Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. *Am J Nephrol*. 2018;47 (Suppl 1):30–42.

91. De Vriese AS, Wetzels JF, Glassock RJ, Sethi S, Fervenza FC. Therapeutic trials in adult FSGS: lessons learned and the road forward. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(9):619–30.
92. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk D V. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci.* 2021;361(2):176–94.
93. Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(3):600–8.
94. Appel GB, Cook HT, Hageman G, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1392–403.
95. Bernardes TP, Mastroianni-Kirsztajn G. Membranoproliferative glomerulonephritis: current histopathological classification, clinical profile, and kidney outcomes. *J Bras Nefrol.* 2023;45(1):45–50.
96. Lionaki S, Gakiopoulou H, Boletis JN. Understanding the complement-mediated glomerular diseases: focus on membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathies. *APMIS .* 2016;124(9):725–35.
97. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun .* 2014;48–49:108–12.
98. Jazbeh S, Said A, Haddad RY, Hamad A, Lerma E V. Renal amyloidosis. *Dis Mon.* 2014;60(10):489–93.
99. Springer JM, Kalot MA, Husainat NM, et al. Granulomatosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR open Rheumatol.* 2021;3(3):196–205.
100. Rawla P, Padala SA, Ludhwani D. Poststreptococcal Glomerulonephritis. 1st edition. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
101. Satoskar AA, Suleiman S, Ayoub I, et al. Staphylococcus Infection-Associated GN - Spectrum of IgA Staining and Prevalence of ANCA in a Single-Center Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(1):39–49.
102. Satoskar AA, Parikh S V, Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):32–50.
103. Silva M de O, Oliveira PVV de, Vale PHC, et al. Non-lupus full-house nephropathy: a case series. *J Bras Nefrol.* 2021;43(4):586–90.
104. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(11):1605–15.

105. Pettersson T, Kontinen YT. Amyloidosis-recent developments. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(5):356–68.
106. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine*. 1991;70(4):246–56.
107. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227–53.
108. Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8(3):661–90.
109. Stankovic SK, Hentgen V, Fellahi S, et al. Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: A study of 218 patients. *Clin Biochem*. 2017;50(4–5):206–9.
110. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM*. 2000;93(8):535–42.
111. Immonen K, Finne P, Grönhagen-Riska C, et al. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases - data from nationwide registries in Finland. *Amyloid*. 2011;18(1):25–8.
112. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13580.
113. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1753(1):11–22.
114. Chugh KS, Datta BN, Singhal PC, et al. Pattern of renal amyloidosis in Indian patients. *Postgrad Med J*. 1981;57(663):31–5.
115. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis--an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(6):1608–18.
116. Abdallah E, Waked E. Incidence and clinical outcome of renal amyloidosis: a retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013 Sep;24(5):950–8.
117. Ayar Y, Ersoy A, Yildiz A, Isiktas SE, et al. The Evaluation of Amyloidosis Cases with Renal Involvement: A Single-Center Experience. *Turkish Nephrol Dial Transplant*. 2015;24(01):68–73.
118. Wright JR, Calkins E. Clinical-pathologic differentiation of common amyloid syndromes. *Medicine*. 1981;60(6):429–48.
119. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine*. 1975;54(4):271–99.

120. Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M, et al. Renal involvement in AA amyloidosis: clinical outcomes and survival. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(1):33–42.
121. Hawkins PN. Diagnosis and treatment of amyloidosis. *Ann Rheum Dis.* 1997 Nov;56(11):631–3.
122. Lin J, Markowitz GS, Nicolaides M, D'Agati VD. A 76-year-old woman with nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2001 Aug;38(2):437–40.
123. Stone MJ. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood.* 1990 Feb 1;75(3):531–45.
124. Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioglu S, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Nov;17(11):2003–5.
125. Oguchi K, Takei YI, Ikeda SI. Value of renal biopsy in the prognosis of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy ATTR Val30Met patients. *Amyloid.* 2006;13(2):99–107.
126. Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(8):1721–5.
127. Paydas S. Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrol.* 1999;31(5):619–31.
128. Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1985;3(2):173–80.
129. Laakso M, Mutru O, Isomäki H, Koota K. Mortality from amyloidosis and renal diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1986;45(8):663–7.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana büyük katkıları olan tüm değerli öğretim üyesi hocalarımıza ve yan dal araştırma görevlilerimize, tezimin hazırlanma aşamasında sabır, ilgi, destek ve anlayışını esirgemedi bana yol gösteren, mesleki duruşu ile her zaman örnek olan çok değerli tez danışmanın Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa Güllülü'ye,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm iç hastalıkları ana bilim dalı çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında desteklerini hissettiğim anne, babama ve kardeşime, sevgi ve anlayışı ile her zaman yanımda olan sevgili eşime, hayatımdaki en büyük şansım olan canım oğlum Ömer Ensar'a

Teşekkürlerimle...

Dr. Elif Çelenk

Bursa-2023

ÖZGEÇMİŞ

İle doğdum. 2008-2012 yılları arasında Nişantaşı Nuri Akın Anadolu Lisesi'nde eğitimimi tamamladım. 2012 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde başladığım lisans eğitimimi 2018 yılında tamamlayarak mezun oldum. İstanbul'un Eyüp ilçesinde mecburi hizmetimi tamamladım. 2019 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitime başladım.

Araştırma Görevlisi Dr. Elif Çelenk

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bursa-2023