

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**AMİLOİDOZA BAĞLI SON DÖNEM BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE BÖBREK
TRANSPLANTASYONU SONRASI KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KADRİ ATAY

DANIŞMAN: PROF. DR. AYDIN TÜRKMEN

İSTANBUL 2012

TEŞEKKÜR

Her zaman yanımda olan ve beni benden fazla düşünen anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sayın Hocam Prof. Dr. Aydın Türkmen' e;

Sayın Prof. Dr. Şükrü Palanduz başta olmak üzere engin ve bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalımızın bütün hocalarına;

Tezimde büyük katkıları olan Uzm. Dr.Yaşar Kerem Çalışkan , Uzm.Dr Fatih Tufan , Uzm. Dr. Halil Yazıcı' ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum desteklerini ve güvenlerini her zaman yanıbaşımnda hissettiğim sevgili arkadaşlarım Dr Tahsin Özpolat, Dr Tuncay Şahutoğlu, Dr Necati Avşar, Dr Osman Erinç, ve Dr Muharrem Müftüoğlu'na;

Bir yürek dolusu sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr.Kadri ATAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
KISALTMALAR	3
ÖZET	4
ABSTRACT	5
GENEL BİLGİLER	6-12
AMAÇ	13
YÖNTEM	13-15
BULGULAR	16-23
TARTIŞMA	24-29
SONUÇ	29
KAYNAKLAR	30-35

KISALTMALAR LİSTESİ

AD Anlamlı değil
AF Atrial Fibrilasyon
ASA Asetil salisilik asit
AVF Arterio-venöz fistül
C-GFR Cockcroft Gault formülüne göre hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı
CMV Sitomegalovirüs
FKBP Takrolimus-bağlayıcı protein
FMF Ailevi akdeniz ateşi
GFR Glomerüler filtrasyon hızı
HD Hemodiyaliz
HSV Herpes simpleks virüsü
HT Hipertansiyon
İB Nakil sonrası ilk başvuru
KB Kan basıncı
KBY Kronik böbrek yetersizliği
KGN Kronik glomerulonefrit
MDRD Modification of diet in renal disease formününe göre belirlenmiş glomerüler filtrasyon hızı
MDRD/VYA VYA'ya göre düzeltilmiş MDRD
MMF Mikofenolat mofetil
PD Periton diyalizi
PTDM Transplantasyon sonrası gelişen diabetes mellitus
SAPD Sürekli ayaktan periton diyalizi
SB Son başvuru
SDBY Son dönem böbrek yetmezliğine
TBC Tüberküloz
TX Transplantasyon
VKİ Vücut kütle indeksi
VYA Vücut yüzey alanı
VZV Varisella zoster virüsü

**AMİLOİDOZA BAĞLI SON DÖNEM BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE BÖBREK
TRANSPLANTASYONU SONRASI KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ
ÖZET**

GİRİŞ: Türkiyede mevcut son dönem böbrek yetersizliği olan (SDBY) hastaların %2,1'inin etiolojisinin amiloidoza bağlı olduğu tespit edilmiştir. Böbrek amiloidozu hastalarının diğer SDBY hastalarına göre diyaliz sağkalımları daha kısadır. Amiloidoz hastalarında greft sürvisinin daha az olduğu ve ölüm oranlarının daha fazla olduğu bildirilmektedir.

AMAÇ: Amiloidoza bağlı SDBY nedeniyle böbrek transplantasyonu yapılmış alıcılarda böbrek transplantasyonu sonrası klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: 1983 ve 2012 yılları arasında renal transplantasyon yapılan hastaların poliklinik kartları amiloidoz etiyojisi açısından tarandı. SDBY için primer etiyojisi amiloidoz olan 41 hasta ve yaş ve cinsiyet bakımından denk, kronik glomerulonefrit nedeniyle transplantasyon yapılmış 41 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Bazal ve son başvuru (SB) VKİ ve SB kan basıncı, amiloidoz grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,03$ ve $p=0,001$). Hipertansiyon amiloidoz grubunda %33, kontrol grubunda %90 ($p=0,001$); osteoporoz amiloidoz grubunda %54, kontrol grubunda %17 ($p=0,001$); nakil sonrası ortaya çıkan herhangi bir nedene bağlı proteinüri (1 gr üstü) amiloidoz grubunda %59, kontrol grubunda %34 ($p=0,02$); enfeksiyon amiloidoz grubunda %90, kontrol grubunda %63 oranlarında saptandı ($p=0,008$). Ortalama 5,8 yıllık takipte amiloidoz grubunda hastaların %10'u kaybedilirken, kontrol grubunda hasta kaybedilmedi. Greft kaybı iki grup arasında benzerdi.

SONUÇ: Çalışmamızda post transplant amiloidoz hastalarında özellikle hipotansiyon, enfeksiyon, osteoporoz ve proteinürinin daha fazla olduğu belirlendi. Amiloidoz nedeniyle böbrek nakli yapılan hastalarda, nakil sonrasında özellikle bu komplikasyonlar açısından daha dikkatli olunması ve daha fazla önlem alınması gerekmektedir.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The frequency of amyloidosis-related end stage renal disease (ESRD) is 2.1% in ESRD patients in Turkey. Patients with renal amyloidosis have shorter survival than patients with ESRD due to other diseases. The majority of the literature indicates shorter graft survival and higher mortality in patients with amyloidosis after renal transplantation.

AIM: We aimed to investigate the clinical and laboratory features of patients who underwent renal transplantation for ESRD due to amyloidosis.

METHODS: Charts of patients who underwent renal transplantation between 1983 and 2012 were searched for ESRD due to amyloidosis. 41 patients with renal amyloidosis and age and gender matched 41 control patients with chronic glomerulonephritis were included, and demographic, clinical and laboratory data after transplantation were analysed.

FINDINGS: Initial presentation and last visit body mass indices and last visit blood pressures were lower in the amyloidosis group ($p=0.03$, $p=0.03$ and $p=0.001$ respectively). Prevalence of hypertension (33% vs. 90%, $p=0.001$), osteoporosis (54% vs. 17%, $p=0.001$), significant proteinuria (>1 gr/24 h, 59% vs. 34%, $p=0.02$), and infections (90% vs. 63%, $p=0.008$) were more common in the amyloidosis group compared to the chronic glomerulonephritis group. Overall mortality rate was 10% in amyloidosis group, whereas there was no mortality in the chronic glomerulonephritis group during a mean follow-up of 5.8 years. Graft survival was similar in both groups.

CONCLUSION: Hypotension, infections, osteoporosis and proteinuria were more frequent in patients who underwent renal transplantation for amyloidosis. These complications should be carefully sought and precautions about these complications should be taken in kidney recipients for renal amyloidosis.

GENEL BİLGİLER

AMİLOİDOZ

Amiloid, değişken klinik durumlara neden olan ekstrasellüler fibriller özellikte proteinöz materyaldir. Fibriller tipik olarak 7,5-10 nm kalınlıktadır. Özgün nitelikleri arasında çözünmezlik, fibriller yapı ve Kongo kırmızısı ile patognomik kırmızı-yeşil dikroizm (iki renklilik) sayılabilir (1, 2).

Düz, dallanma oluşturmayan, esnek olmayan 10 nm kalınlıktaki fibriller, polipeptid zincirlerin uzun eksenine paralel dizelenen çapraz β tabakalar oluşturmaktadır (1). Bu polipoid zincirlerin ana bileşeni amiloid prekürsör proteindir ve şu ana kadar 25 farklı protein tanımlanmıştır (3).

Amiloidoz, çözülebilir proteinlerin, çözülmeyen fibriller olarak dokularda ekstrasellüler birikmesi sonucu oluşan ve dokularda ilerleyici disfonksiyona neden olan bir hastalık grubudur (4). Bu proteinler iyod ve sülfürik asitle reaksiyon verdiği için nişastaya benzetilmiş ve amiloid olarak tanımlanmıştır (5).

Etiyolojisi, sınıflaması ve epidemiyolojisi

Dokuda biriken amiloid, fibriller ve nonfibriller bileşenlerden oluşmuştur. Fibriller morfolojik olarak birbirlerinden ayırt edilemezler ancak farklı proteinlerden oluşmuştur. Nonfibriller bileşen ise başlıca; Pentagonal komponent (P komponenti), apolipoprotein E, glikozaminoglikanlardır.

Normalde amiloid oluşturmayan bir proteinin yapısını değiştirerek amiloidojenik hale gelmesinde rol oynayan başlıca etkenler; mutasyon, doğal yatkınlık, öncü proteinin serum konsantrasyonunun persistan yüksekliği, proteolitik yeniden oluşum ve protein instabilitesidir (6). Amiloid birikimleri morfolojik olarak birbirlerinden ayırt edilmeseler bile amiloidin davranışını yapı taşı olan proteinler belirler (5). Bu proteinler dolaşımdaki plazma proteinlerinden köken alıyorsa sistemik amiloidoz, birikim bölgesindeki hücrelerce eksprese ediliyor ve tek bir bölgeye ya da dokuya sınırlı kalıyorsa lokalize amiloidoz denir (6). İsimlendirme ise protein öncü maddesine göre yapılmaktadır (5). Sistemik amiloidozlar AL amiloidoz (primer, multiple myelom ve Waldenström makroglobulinemisi gibi neoplastik proliferasyonlarla ilişkili), AA amiloidoz (sekonder, süregelen veya tekrarlayan inflamasyonla ilişkili), Beta 2 mikroglobulin amiloidozu (diyaliz ile ilişkili), herediter amiloidozlar, ATTR amiloidoz, lizozim amiloidoz, apoprotein AI ve AII amiloidoz, fibrinojen A α zincir amiloidoz ve senil amiloidoz olarak sıralanabilir (5, 6). Lokalize amiloid birikimlerinin görüldüğü hastalıklar ise Alzheimer hastalığı, serebral amiloid anjiopati, tiroidin medüller karsinomu, kutanöz amiloidoz, nodüler amiloidoz, hipofiz adenomları ve insülinoma olarak sıralanabilir (7). Genel olarak amiloidozların görülme sıklığı coğrafî, etnik ve yaşa bağlı değişiklikler gösterir. Organ tutulumları da değişken olduğundan biyopsi yapılan organ ve dokuya göre de farklılıklar oluşabilir (5).

AL amiloidoz insidansı yıllık milyonda 8'dir, multiple myelomlu hastaların %15-20'sinde AL tipi amiloidoz vardır. Biyopsi ve postmortem çalışma sonuçlarına göre AA amiloid birikim prevalansı %3,6-5,8'dir. Ancak amiloidozun klinik bulguları bu olguların küçük bir kısmında görülmektedir (8). Batı ülkelerinde otopsilerde amiloidoz sıklığı %0,5-0,86 arasında değişmektedir. En sık görülen AA ve AL tip amiloidozlardır (9).

Amiloidoz Sıklığı:

Epidemiyoloji

Sistemik amiloidoz epidemiyolojisini ortaya koyacak sağlıklı veriler literatürde bulunmamaktadır. Çalışmalarda amiloidoz prevalansı 1/60000 olarak tahmin edilmektedir (10, 11). Yapılan diğer bir çalışmada ABD popülasyonunda AL amiloidoz insidansı yılda bir milyon popülasyon için 8.9 olarak bulunmuştur (12).

Türkiye de 2008 yılı sonu itibarıyla mevcut SDBY'li hastaların %2.1'inin etiyolojisinin amiloidoza bağlı olduğu bulunmuştur (13). Böbrek amiloidozu hastalarının diğer SDBY hastalarına göre diyaliz sağkalımları daha kısadır. Kardiyak tutuluş nedeni ile AL amiloidozda sağ kalım daha kötüdür (4, 14).

Klinik özellikleri

Amiloidozun klinik belirtileri değişkendir ve büyük oranda fibril proteinlerin biyokimyasal yapısına ve sonuçta tutulumun olduğu bölgeye bağlıdır (15).

Böbrek tutulumu

En çok etkilenen organ böbrektir (14). Vakaların neredeyse hepsinden AA ve AL tipi amiloidozlar sorumludur (14, 16). En sık başvuru şekli proteinüridir ve pek çok vakada tam bir nefrotik sendrom bulunmaktadır. Etkin tedavi yapılmazsa seyir progresif böbrek yetmezliğidir (9).

Kardiyovasküler sistem tutulumu

Kardiyak amiloidozda en sık tutulum AL amiloidozda, hereditör amiloidozda ve senil sistemik amiloidozda görülür, AA amiloidozun kardiyak tutulumu nadirdir (4, 16). AL amiloidozlu hastaların %50'sine varan kesiminde klinik olarak kardiyak tutulum görülür (17).

Gastrointestinal sistem tutulumu

Gastrointestinal sistem tutulumu sistemik amiloidozda siktir. Ancak gastrointestinal sistemi etkileyen semptomlar %30-60 hastada görülür. Makroglossi, gastroözofagiyal reflü, gastroparezi, diyare, hepatomegali siktir (18, 19).

Sinir sistemi tutulumu

Serebral amiloid anjiyopati beyin damarlarında amiloid birikimi olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca değişik tip amiloidozlarda önemli bir klinik özellik nöropatidir. AA amiloidozunda nöropati görülmez. Distal paresteziler, uyuşukluk, ağrı-ısı duyusu kaybı, güçsüzlük, otonomik bozukluklar (terleme bozukluğu, diyare, konstipasyon, postural hipotansiyon, üriner retansiyon, inkontinans) görülebilir (20).

Cilt tutulumu

Lokalize kutanöz amiloidoz olabileceği gibi sistemik amiloidozde de deri tutulumu olabilir (21).

Kas iskelet sistemi tutulumu

Nadiren amiloid sinoviyal sıvı ve membranda veya eklem kıkırdağına yerleşebilir. HD uygulanan SDBY'li hastalarda muskuloskeletal sistemde Beta 2 mikroglobulinin amiloid fibrilleri şeklinde depolanması karpal tünel sendromu, kistik kemik lezyonları ve spondiloartropati ile kendini belli edebilir (15).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı, nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise endojen renal fonksiyonun irreverzibl kaybı ve glomerüler filtrasyon hızının 15 ml/dk' nın altına düşmesi ile karakterizedir. Hayatı tehdit eden üremiden korunmak için diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulanması gerekir (22). Böbrek transplantasyonu SDBY olan hastalarda en seçkin tedavi yöntemidir. Hemodiyaliz ve sürekli periton diyalizi gibi diğer renal replasman tedavileri ile karşılaştırıldığında hastaların yaşam kalitesinin arttığı ve yaşam sürelerinin belirgin bir şekilde uzadığı görülür (23).

RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ

Renal replasman tedavisi(RRT) ilk kez 1960 yılında diyaliz uygulamaları ile ortaya çıkan bir kavramdır. Bugün RRT denince; böbrek fonksiyonları bozulmuş SDBY hastalarında yaşamın sürdürülmesi için kullanılan tedavi yöntemleri anlaşılmaktadır (24, 25). RRT içinde yer alan tedavi yöntemleri başlıca 4 ana başlıkta toplanabilir (24):

1-Beslenme ve Tıbbi Tedavi (Konservatif Tedavi)

2-Periton Diyalizi (PD)

3-Hemodiyaliz (HD)

4-Transplantasyon (TX)

KBY teşhisinden hemen sonra tedavi başlatılmaktadır. SDBY aşamasına henüz gelmemiş KBY hastalarına koruyucu tedavi uygulanarak hastalığın SDBY'ye ilerlemesini yavaşlatarak ortaya çıkan üremik komplikasyonları önlemek, azaltmak veya ortadan kaldırmak amaçlanmaktadır. Komplikasyonlar belirlenip ilaç ve diyet tedavisine başlanmakta; başlangıçta bu tedavi yeterli olsa da, böbrekler tümüyle işlevini yapamaz duruma geldiğinde yani koruyucu tedavi ile üremik belirti ve bulguların kontrol edilemediği SDBY safhasında HD, PD ve TX olmak üzere başlıca 3 RRT uygulanmaktadır (26-28). Hangi RRT yönteminin seçilmesi gerektiği konusunda çok fazla belirsizlik bulunmakla birlikte, RRT SDBY'de hayatın devamı için gereklidir (28). Tedavinin asıl hedefi, hastaların yaşam süresini uzatmak olmakla birlikte, aynı zamanda yaşam kalitesinin en iyi düzeyde tutulması da amaçlanmalıdır.

RRT seçeneklerinin tercihi ülkeden ülkeye büyük farklılıklar göstermektedir. RRT'ye ilerlemiş kronik böbrek hastalığının hangi noktasında başlanması gerektiğine laboratuvar verilerinin yanı sıra klinik belirti ve bulguların da ışığında karar verilmelidir (28).

Hemodiyaliz

HD, yapay böbrek görevi gören bir yarı geçirgen membran aracılığıyla özel bileşimli diyaliz sıvısı (diyalizat) ve hastanın kanı arasındaki değişimin vücut dışında diyaliz makinesinin içinde gelişmesiyle (üre, kreatinin, potasyum gibi maddeler kandan bu solüsyona, üremi hastalarının kanında genellikle az bulunan bikarbonat ve kalsiyum da tersi yönde kana difüzyon yoluyla geçer) sıvı ve katı içeriğin yeniden düzenlenmesi ile kanın artık ürünlerden ve fazla sudan temizlenmesi esasıyla çalışır; böylece böbrek fonksiyonlarını taklit etmeye çalışır (27, 29-34).

Tedaviye uyum sorunu yaşayabilecek hastalarda, hasta eğitimi faktörünün nispeten daha az önemli olduğu, kolay uygulanabilen, teknik sürdürülebilirliği iyi bir metot olarak ön plana çıkar (29).

Hastaların çoğunluğu haftada 3-4 kez 3-4 saatlik seanslar halinde aralıklı olarak HD görür (35). Hastanede, bir merkezde ya da hastanın evinde uygulanır (29). Avantajları: Atıkları ve fazla sıvıyı hızla uzaklaştırır. Hasta kendi tedavisinin sorumluluğunu almaz. HD ünitelerinde sosyal arkadaşlıklar kurulabilir (34). Dezavantajları: Cihaz kullanımı gerekir. Hasta tam bağımsız değildir. 3-4 saat, haftada 3-4 kez uygulanması gerekir. Kardiyovasküler (KV) stabiliteyi etkiler. Diyet ve tedaviye sıkı uyum gerekir (34).

Komplikasyonları: Tromboz, hava embolisi, kan kaybı, tansiyon değişiklikleri, kas krampları, ciddi KV problemler, malnütrisyon, anemi, kistik hastalık, enfeksiyona duyarlılıkta artış (tbc, hepatit), osteodistrofi, amiloidoz, hiperlipidemi, perikardit, peptik ülser, kaşıntı, uykusuzluk ve kronik yorgunluk (34, 36).

Renal amiloidozlu hastalar ağır nefrotik sendrom (malnutrisyon, infeksiyon, artmış tromboz eğilimi), ciddi sistemik tutulum (vasküler giriş yolu oluşturma zorluğu, kardiyovasküler sorunlar) ve renal replasman tedavisini sürdürmedeki zorluklar (HD-Ciddi hipotansiyon, PD- FMF’li hastalarda takip zorluğu peritonit – FMF atağı) nedeniyle sıradışı klinik seyir göstermektedir.

Amiloidoz hastalarında hemodiyaliz tedavisinde vasküler giriş yolu oluşturmak zordur Oluşturulan giriş yolları ise kalitesiz ve genellikle etkin diyalize elverişsizdir. Kardiyak tutulum ve adrenal rezervde azalma nedeniyle ciddi intradiyalitik hipotansiyon gelişmekte ve bu nedenle de yetersiz diyaliz ile sonuçlanmaktadır.

Periton Diyalizi

Periton, diyalize uygun doğal bir membrandır. PD tedavisinde, hastanın karın zarı membranı yapay böbrek olarak kullanılmaktadır (35).

Hastanın yaşadığı yerde HD imkanı olmaması durumunda, bir hastaneye ve makinelere bağlı olmak hissetmek istemeyen genç, hareketli hastalarda, hepatit riskinin düşüklüğü nedeni ile TX vericisi hazır olan ya da kadavra listesinde olan hastalarda daha uygun bir tedavidir. Çocuklar, yaşlılar, diyabetikler, TX adayları ve KV instabil hastalar en uygun hasta grubudur. Hastanın PD tedavisini sürdürebilecek uyumu sağlayabilecek olması esastır (29).

PD, çoğu kez sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) şeklinde ya da evde aletli periton diyaliz (APD) şeklinde uygulanır (29).

SAPD’de membran olarak doğal periton zarları kullanılır ve periton boşluğunu dolduran diyalizat sıvısı birkaç saatlik dengeleme süresinden sonra yenisi ile günde 3-5 kere değiştirilir (26-28). HD uygulamasında hasta makineye ve sağlık personeline bağımlı iken, SAPD yapan hasta tedaviyi kendisi ev ortamında ve daha bağımsız olarak yapabilmektedir (27). PD’de periton boşluğu, periton zarı ve diyalizatlar kullanılır. Periton zarı vücutta biriken toksik maddeleri karın boşluğunda bulunan diyalizata aktaran yarı geçirgen zar işlevini görür. Periton zarı ile kan arasındaki madde alışverişi difüzyon ve konveksiyon ile gerçekleşir (37).

APD, cihaz kullanımı gerektirmektedir. Solüsyonun peritona verilmesini ve drene olmasını sağlar. APD’de genellikle gece otomatik bir makine kullanılarak 3 ile 10 kez değişim yapılır. Peritonit insidansını azaltması, hastaların gece boyunca diyaliz olduğu için gündüz normal aktivitelerini gerçekleştirebilmesi, hastanın kendisini psikososyal açıdan mutlu hissetmesi, kataterle ilgili komplikasyonların azalması avantajları vardır (37).

Avantajları: Komplike cihazlar olmadan evde tedavi imkanı, öğrenmesi kolay, seyahat kolaylığı, daha serbest diyet ve sıvı alımı, daha iyi anemi ve HT kontrolü, hepatit riskinin çok düşük olması (37).

Komplikasyonlar: Herni, hemoroid, sırt ağrısı, karın ağrısı, solunum problemleri, karında doluluk hissi, kabızlık, kateter yer değiştirmesi gibi mekanik komplikasyonlar; peritonit, çıkış yeri enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar; şişmanlık, glikoz yüküne bağlı lipid yüksekliği, iştah kaybı, protein ve aminoasid kaybı gibi metabolik komplikasyonlar, peritoneal membranda hasar, pankreatit, nekrotizan enterokolit (37, 38).

Renal amiloidoz hastalarında periton diyalizi hemodinamik açıdan daha uygun ve vasküler giriş yoluna ihtiyaç olmaması nedeniyle daha iyi bir tedavi seçeneğidir. Ancak FMF'li hastalarda atak, bakteriyel peritonit ayırımı zorluğu periton diyalizi yapanlarda sıkıntı yaratmaktadır.

2.2.4. Renal Transplantasyon

İmmunosüpresif ilaçlar geliştirilmesinden sonra renal transplantasyon başarılı bir şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Renal amiloidozda ilk renal transplantasyonu 1968 yılında Belzer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (39). Daha sonraları, 1971 yılında Cohen ve arkadaşları da iki renal amiloidozlu hastada başarılı bir şekilde renal transplantasyon yaptıklarını bildirmişlerdir (40). Bu gelişmelerden sonra renal amiloidozlu hastalarda renal transplantasyonun daha uygun olduğu kabul görmüştür.

Son yıllarda immünsüpresif ve antimikrobiyal tedavide, enfeksiyonların kontrolü ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler TX'i en fazla tercih edilen, en başarılı RRT yöntemi haline getirmiştir. Ancak yeterli sayıda böbrek vericisi bulunamamasından dolayı hastaların çoğu HD ve PD arasında seçim yapmaktadır (28, 41).

Diyalize başlanmadan doğrudan TX uygulanması da her zaman hatırlanması gereken bir seçenektir. Buna preemtif renal transplantasyon' adı verilir (29).

Komplikasyonları: Rejeksiyon (akut, kronik) ve enfeksiyonlardır.

TX tedavisinde özellikle immunsüpresif ilaçların yan etkisi, rejeksiyon stresi ve korkusu, hospitalizasyon, komorbidite sebebiyle hem fiziksel hem psikolojik çeşitli sınırlayıcı faktörler çoğu vakada morbidite veya mortalite ile ilişkili olmamasına rağmen, bunlar hasta tarafından rahatsız edici olarak (örn: ağrı, güçsüzlük, kilo artışı, yüzde değişiklikler veya fiziksel görünüm) algılanabilmektedir (42-44).

Önceki çalışmalar SDBY olan hastalarda başarılı TX'in diyalizle karşılaştırıldığında daha iyi survi ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi için en iyi prognozu sağlayan, en uygun RRT formu olarak kabul etmektedir (44-53). Buna rağmen, SDBY olan hasta sayısında hızlı artış olup SDBY'li çoğu hastada yaşamları sırasında diyalizin bazı formları gerekmektedir. RRT yöntemleri arasında diyaliz tedavileri sık ve invaziv işlemler, sağlık hizmetleri çalışanlarına ve tıbbi cihazlara güçlü ve yakın bağımlılık ile

TX'den epey farklıdır. Buna ek olarak, diyaliz hastaları böbrek fonksiyonuna çok az sahip veya hiç sahip değilken TX yapılan hastalar önemli renal fonksiyona sahiptir ve bu durumun bu hastaların sağlık durumu ve aynı zamanda sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi üzerinde büyük etkisi vardır.

İMMÜNSÜPRESSİF TEDAVİ

İmmunosüpresif ilaçlar geliştirilmeden önce başarılı böbrek nakli sadece tek yumurta ikizleri arasında yapılabilmekteydi. Bu yüzden başarılı böbrek transplantasyonunda en önemli pay zamanla geliştirilen immunosüpresif ilaçlara aittir (54). 1960' ların başında Azatioprin, 1980' lerin başında siklosporin A' nın ve antilenfositik globulinlerin kullanıma girmesiyle allograft sağkalımı uzamış ve rejeksiyon sıklığında belirgin azalma olmuştur. Bununla beraber, bu ilaçların ciddi yan etkilerinin olması böbrek transplantasyonundan sonra beklenen komplikasyonlarda da birçok değişikliklere yol açmıştır. Bu komplikasyonlar arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, transplantasyon sonrası gelişen diabetes mellitus (PTDM), osteoporoz, enfeksiyonlar, organ toksisite, kozmetik yan etkiler ve malignite gelişimi vardır (55). Kalsinörin inhibitörleri, IL-2 gen transkripsiyonunu inhibe ederek IL-2 sentezini bloke ederler. İmmunosüpresif etkileri sitoplazmik reseptör proteinleri ile birleşerek kompleks bir yapı oluşturmaları ile oluşur. Siklosporin sitoplazmik reseptörü siklofilin ile, takrolimus da takrolimus-bağlayıcı protein (FKBP) ile birleşerek kalsinörini inhibe eder. Kalsinörin normalde fosfataz gibi davranır ve aktive T hücrelerinin nükleer faktörü gibi regülatör proteinleri defosforilize eder. Böylece bu proteinlerin nükleer membrandan geçişi kolaylaşır.

Kalsinörinin inhibe edilmesiyle T hücrelerini aktive eden bazı önemli sitokin genlerinin ekspresyonu bozulur. Sonuçta başta IL-2 olmak üzere T hücre aktivasyonunu sağlayan sitokinlerin sentezi engellenir. T hücrelerini tek aktifleştirme yolu bu yol olmamasına rağmen esas alloantijenik yol olduğundan böbrek transplantasyonu için gereken immunosüpresyon büyük ölçüde sağlanmış olur (56).

Yan etkiler açısından gastrointestinal yan etkiler (aminotransferazlarda ve bilirubinlerde yükseklik), kozmetik yan etkiler (hipertrikozis, akne ve dişeti hipertrofisi), hiperlipidemi, nefrotoksosite (renal vazokonstriksiyon, kronik interstisyel fibrozis) ve hipertansiyon siklosporin A tedavisi alanlarda daha sık görülürken diabet, nörotoksosite ve kardiyotoksosite takrolimus tedavisi alanlarda daha sık görülmektedir (56). Tedavi protokollerinde kalsinörin inhibitörleriyle beraber başta kortikosteroid ve azatioprin veya kortikosteroid ve mikofenolat mofetil olmak üzere birçok ilaç kombinasyon şeklinde immunosüpresif tedavi için kullanılmaktadır.

AMAÇ

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Transplantasyon Ünitesi'nde amiloidoz nedeniyle böbrek transplantasyonu yapılmış ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilmiş alıcılarda böbrek transplantasyonu sonrası klinik ve laboratuvar özelliklerinin kronik glomerulonefrit nedeniyle transplantasyon yapılmışlara kıyasla değerlendirilmesini planladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1983-2012 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi'nde böbrek nakli yapılan amiloidozlu hastalar dahil edilmiş olup, tüm alıcılardan böbrek transplantasyonundan önce operasyon ve immunosüpresif tedavi için gerekli olan yasal bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınmıştır.

Aşağıda belirtilen özellikleri olan alıcılar ise çalışmaya alınmamıştır.

1. 18 yaşından küçük alıcılar veya 75 yaş üstü olanlar
2. Cerrahi bir nedenle operasyon sırasında greftlerini kaybedenler
- 3- Hasta oluru alınamayanlar

Tüm alıcılara enfeksiyon profilaksisi için aşağıdaki tedavi protokolü uygulandı.

1. Trimetoprim sulfametoksazol tablet 80/160 mg/gün (*P. carinii* profilaksisi)
2. PPD > 10 mm ise izoniyazid 200-300 mg/gün (tüberküloz profilaksisi)
3. Asiklovir 1200-3200 mg/gün; antitimositik globulin verilen alıcılarda ise polivalan hiperimmunoglobulin 500 mg/kg-15 gün ara ile iki doz şeklinde (Sitomegalovirus profilaksisi).

Alıcılar son poliklinik kontrollerine kadar takip edildi ve bu hastalar aşağıdaki değişkenler açısından değerlendirildi.

- A. Demografik özellikler: Alıcıların yaş ve cinsi, verici kaynağı (canlı veya kadavra), verici cinsi, altta yatan hastalık, diyaliz tedavisi süresi, transplantasyon öncesi ve sonrası kilo ve BMI bakıldı.
- B. İmmünolojik özellikler: Alıcı ve vericilerin HLA tayinleri yapıldı ve doku uyumunu kullanıldı.
- C. Akut rejeksiyon: Başka hiçbir nedene bağlanamayan serum kreatinin değerinde %30 ve/veya üzerinde artışı ve/veya allogreft biyopsisinde akut rejeksiyonun gösterilmesi ile tanı koyuldu.
- D. Kardiyovasküler: Hipertansiyon varlığı değerlendirildi. Çalışma süresince en az bir ay ortalama sistolik kan basıncı >140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >90 mmHg ise veya alıcı antihipertansif ilaç kullanıyorsa hipertansiyonlu alıcı olarak kabul edildi. İskemik kalp hastalığı ve kalp yetersizliği diğer kardiyovasküler hastalıklar olarak alındı.

E. Metabolik yan etkiler

1. Hiperlipidemi: Alıcıların üçüncü, altıncı aylarda veya birinci, ikinci yıllarda ölçülen herhangi bir total kolesterol değeri >200 mg/dl ve/veya trigliserit değeri >180 mg/dl ise hiperlipidemi olarak kabul edildi.
2. Diabetes mellitus (post-transplant DM): Transplantasyondan sonra açlık (>126 mg/dl) ve tokluk kan şekeri yüksekliği (>200 mg/dl) olarak değerlendirildi.
3. Serum kreatinin: Alıcıların post transplant poliklinikteki ilk kreatinin ile en son poliklinik takiplerindeki kreatinin düzeyleri ve ortalaması ölçüldü.
4. Kemik metabolizması üzerine olan etkiler: Osteopeni ve osteoporoz araştırıldı. Tanı koymada DEXA testi ile kemik yoğunluğunun tayini kullanıldı. Femur başı ve/veya lumbal bölgedeki T-skoru 0 ile -2.5 arasında ise osteopeni, -2.5 altında ise osteoporoz olarak kabul edildi. DEXA transplantasyon sonrası altıncı ayda uygulandı.

F. Allograft fonksiyonu: Alıcıların üçüncü, altıncı aylarda ve birinci, ikinci ve daha sonraki yıllardaki serum kreatinin düzeyleri (mg/dl) ölçüldü. Alıcıların üçüncü, altıncı aylarda ve birinci, ikinci ve daha sonraki yıllarda yapılan tam idrar tahlilinde en az bir pozitif albumin olanlar ve spot idrarda total protein/kreatinin oranının günlük üçyüz miligram ve üzerindeki protein miktarı proteinüri olarak değerlendirildi. Proteinüri ve/veya hematüri ve/veya anlamlı kreatinin artışı olanlar allograft biyopsisi açısından değerlendirildi.

G. Enfeksiyon: Hastaneye yatışı gerektiren, klinik belirti ve bulgularla ve/veya etkenin gösterilmesi ile tanı konulmuş olan bakteri, virus, mantar veya protozoa kaynaklı hastalığın varlığı enfeksiyon atağı olarak değerlendirildi.

H. Kozmetik yan etkiler: Hipertrikozis, akne, saç dökülmesi ve diş eti hiperplazisi kozmetik yan etkiler olarak değerlendirildi.

İ. Malignite: Böbrek transplantasyonundan sonra immunosüpresif tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan ve doku tanısı ile kanıtlanmış maligniteler.

J. İmmünoşüpresif protokol değişikliği: Alıcılarda akut veya kronik rejeksiyon, yan etki, organ toksisitesi ve malignite gibi nedenlerle kalsinörin inhibitörlerinin ve/veya antimetabolitlerin değiştirilmesi immunosüpresif protokol değişikliği olarak kabul edildi.

K. Mortalite: Renal transplantasyondan sonra fonksiyon gören allograftte sahip hastanın herhangi bir nedenden ölmesi.

L. Gastro intestinal yan etkisi: Kolşisine ve diğer ilaçlara bağlı karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare gibi yan etkiler olarak değerlendirildi.

- M. Rabdomyoliz : Serum CK seviyeleri normalin 10-20 katı kadar artması ve buna eşlik eden diğer kas enzimlerinin yüksekliği olarak değerlendirildi.
- N. Posttransplant eritrositoz: Hematokrit seviyesinin kadınlarda %49, erkeklerde %52 nin üstünde olması eritrositoz olarak değerlendirildi.
- O. Katarakt: Transplantasyon sonrası herhangi bir dönemde göz muayenesi sırasında saptanması
- P. Gebelik: Nakil sonrası herhangi bir dönemde sağlıklı gebelik ve sonrası doğum olarak sonuçlanması olarak değerlendirildi
- Q. Vücut yüzey alanı: Vücut yüzey alanı Dubois Dubois formülü ile hesaplandı ($0,007184 \times \text{boy}^{0,725} \times \text{kilo}^{0,425}$).
- R. GFR hesaplanması: MDRD formülü kullanıldı. $186,3 \times \text{kreatinin}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times 1,73 / \text{VYA}$ (kadınlar için sonuç 0,742 ile çarpıldı).

İstatistik analiz

Bu veriler SPSS 16 programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler student t testi, kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı; parametrik sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson's korelasyon testi, parametrik olmayan sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi, allogreft ve genel sağ kalımları Kaplan-Meier analizi ile hesaplandı. Tüm analizlerde 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1983-2012 yılları arasında böbrek nakli yapılmış toplam 1028 olgudan, amiloidoza bağlı böbrek yetersizliği olan 41 hasta ile yaş, cinsiyet ve serum kreatinin değeri açısından eşleştirilmiş 41 hasta kontrol grubu olmak üzere toplam 82 hasta çalışma için değerlendirmeye alındı.

A. Demografik bulgular

Gruplardaki alıcıların genel demografik özellikleri benzerdi (Tablo 1). Bazal ve son başvuru vucut kütle indeksi ve son başvuru kan basıncı amiloidoz grubunda anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 1 Hastaların demografik özellikleri

	Amiloidoz n=41	Kontrol n=41	p
Ortalama Yaş (yıl)	42 ± 12	38 ± 10	0,07
Kadın/Erkek	18/23	18/23	-
Takip süresi (ay)	66±46	75± 44	0,2
Ortalama diyaliz süresi (ay)	76 ± 44	65±45	0,05
İB kreatinin (mg/dl)	1,3± 0 ,5	1,3±0,3	0,6
SB kreatinin (mg/dl)	1,5±0,6	1,8±1,5	0,1
İB sistolik KB (mmHg)	116± 20	121±15	0,2
İB diyastolik KB (mmHg)	75±14	80±11	0,55
SB sistolik KB (mmHg)	116±16	129±13	0,001
SB diyastolik KB (mmHg)	74±8	82±10	0,001
İB VKİ (kg/m ²)	19,7±3,1	21,9±3,3	0,03
SB VKİ (kg/m ²)	22 ± 2	24 ± 3	0,007
Kilo değişimi (kg)	6 ± 3	6 ± 4	0,4
İB MDRD/VYA (ml/dk/1,73m ²)	71±34	64±21	0,2
SB MDRD (ml/dk/1,73m ²)	63 ±32	60±27	0,5
GFR değişimi / ay (ml/dk/1,73m ²)	0,06 ± 1,0	-0,08±1,2	0,5

Hastaların amiloidoz tanıları böbrek, cilt altı yağ dokusu, gastrik ve rektal biopsiler ile konuldu. Amiloidoz nedenleri arasında 35 FMF, 2 tüberküloz, 2 bronşektazi bulunmaktaydı. İki hastanın AA amiloid tanısı biyopsi ile saptandığı halde sebebi bulunamadı.

Kontrol grubundaki hastaların tümü kronik glomerulonefrite bağlı son dönem böbrek yetersizliği nedeniyle renal transplantasyon olan hastalardı.

Amiloidoz ve kontrol gruplarında ilaç kullanımı sıklığı tablo 2’de gösterildi. MMF ve azotiopirin kullanımı dışında diğer immunosupresif ilaçlar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Tüm hastalar steroid tedavisi kullanmaktaydı.

ACEI kullanımı amiloidoz grubunda %15 (6 hasta), kontrol grubunda %48 (20 hasta) hastada saptanırken ($p=0,01$); ARB kullanımı amiloidoz grubunda %17 (7 hasta), kontrol grubunda %21 (9 hasta) idi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 2 İlaç kullanımı sıklığı

	Amiloidoz n=41	Kontrol (KGN) n=41	p
Siklosporin	% 39 (16)	% 58 (24)	0,07
Steroid	% 100	% 100	-
Takrolimus	% 61 (25)	% 42 (17)	0,07
MMF-Na	% 41 (17)	% 29 (12)	0,2
MMF	% 27 (11)	% 60 (25)	0,002
Azatiopürin	% 31(13)	% 10 (4)	0,014
Sirolimus	% 10 (4)	% 7 (3)	0,6
Everolimus	% 5 (2)	0	0,1

B. İmmunolojik özellikler

Her iki grupta da en sık üç HLA lokus uyumu ile nakil yapılmıştı (Tablo 3). Üç HLA lokus uyumu (1 haplotip) ve üstü ile nakil yapılan hasta sayısı kontrol gurubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha fazlaydı. $p>0,05$

Tablo 3 HLA uyumu sıklığı

HLA uyumu	Amiloidoz (n=41)	Kontrol (KGN) (n=41)	p
1/6 uyumlu	3	1	>0,05
2/6 uyumlu	4	3	
3/6 uyumlu	24	24	
4/6 uyumlu	2	4	
5/6 uyumlu	1	5	
6/6 uyumlu	7	4	

C. Rejeksiyon

Amiloidoz grubunda akut rejeksiyon sıklığı %25 (10 hasta) olarak saptandı. Biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon sıklığı ise amiloidoz grubunda % 5 (2 hasta) idi. Kontrol grubunda akut rejeksiyon sıklığı %27 (11 hasta) olarak saptanırken biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon sıklığı % 3 (1 hasta) olarak saptandı. Böbrek biopsisi amiloidoz grubunda 2 hastada devam eden progresif kreatinin yüksekliği nedeni ile yapılırken kontrol grubunda ki 1 hastada nefrotik düzeyde devam eden proteinüri ve progresif kreatinin yüksekliği idi. İki grup akut rejeksiyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$, Tablo 6).

Amiloidoz grubunda böbrek biopsisi yapılan iki hastada vasküler tip rejeksiyon humoral rejeksiyon ile uyumlu bulgular saptandı. Kontrol grubunda ise beş hastaya devam eden nefrotik düzeyde proteinüri ve progresif kreatinin yüksekliği nedeni ile böbrek biopsisi yapıldı. Bunlardan üçünde kronik allograft nefrotoksitesisi, birinde Ig A nefropatisi, diğer birinde hafif akut rejeksiyon bulguları saptandı.

D. Kardiyovasküler bulgular

Hipertansiyon amiloidoz grubunda %36 (15 hasta) kontrol grubunda %90 (37 hasta) oranında görüldü. Amiloidoz grubunda hipertansiyon anlamlı olarak daha seyrekti ($p=0,001$).

Kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirildiğinde amiloidoz grubunda 2 hastada konjestif kalp yetersizliği, 1 hastada pulmoner hiperansiyon, 1 hastada atriyal fibrilasyon ve 1 hastada aort stenozu saptanırken kontrol grubunda sadece 1 hastada pulmoner hipertansiyon saptandı (Herhangi kardiyovasküler hastalık için $p>0,05$).

E. Metabolik yan etkiler

1. Hiperlipidemi

Takiplerde amiloidoz grubunda %34(14 hasta) hastada hiperlipidemi gelişirken kontrol grubunda %51(21 hasta) hastada hiperlipidemi gelişti ($p=0,1$). Antihiperlipidemik ilaç alımı amiloidoz grubunda %17(7 hasta) kontrol grubunda %51 (21 hasta) hastada vardı. ($p=0,01$)

2. Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)

Amiloidoz grubunda %9 (4 hasta) hastada PTDM gelişirken kontrol grubunda %7(3 hasta) hastada PTDM gelişti. İki grup arasında PTDM gelişme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ($p= 0,5$)

3. Serum ürik asit yüksekliği

Her iki grupta ürik asit yüksek hasta sayısı benzerdi . $p>0,05$

4. Kemik metabolizması üzerine olan etkiler

Alıcıların transplantasyon sonrası bakılan DEXA incelemelerinin T skorları her iki grup için ayrı ayrı hesaplandı. Amiloidoz grubunda %54 (22 hasta), kontrol grubunda ise %17(7 hasta) hastada osteoporoz saptandı (p=0,001).

F. Allograft fonksiyonu

Başlangıç süresinde serum kreatinin düzeyleri amiloidoz ve kontrol grubunda benzer iken takip süresince ve en son poliklinik kontrolünde serum kreatinin düzeyleri amiloidoz grubunda daha düşük olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 1). $p>0,05$

Nakil sonrası ortaya çıkan herhangi bir nedene bağlı proteinüri (1 gr üstü) amiloidoz grubunda %59(24 hasta) hastada görülürken, kontrol grubunda %34 (14 hasta) hastada görüldü. $p= 0,02$ (Tablo 4).

Tablo 4 Nakil sonrası ortaya çıkan herhangi bir nedene bağlı proteinüri sıklığı

Proteinuri	Amiloiidoz (n=41)	Kontrol (KGN) (n=41)	p
(<1 g/gün)	%41 (17)	%66 (27)	0,02
(> 1g/gün)	%59 (24)	%34(14)	0,02

G. Enfeksiyon

Takiplerde amiloidoz grubunda enfeksiyon oranı %90 (37 hasta) (23 pnömoni, 4 HSV, 3 VZV, 6 CMV, 18 üriner sistem ve 9 TBC (2 si nüks); kontrol grubunda ise %63 (26 hasta) (17 pnömoni, 2 HSV, 6 VZV, 1 CMV ve 17 sinde üriner sistem enfeksiyonu) idi (Tablo 5).

Tablo 5 Enfeksiyon sıklığı

	Amiloidoz (n=41)	Kontrol (n=41) (KGN)	P
Enfeksiyon	%90 (37)	%63 (26)	0,008
HSV	%10 (4)	%5 (2)	AD
VZV	%7 (3)	%15(6)	AD
CMV	% 15 (6)	%3 (1)	AD
Üriner enfeksiyon	%43(18)	% 41 (17)	AD
Pnömoni	%56 (23)	%41 (17)	AD
Tüberküloz	%22 (9)	% 5 (2)	0,05
Nüks tüberküloz	%5 (2)	---	AD

H. Kozmetik yan etkiler

Amiloidoz grubunda %14 (6 hasta) hastada kontrol grubunda %5 (2 hasta) hastada diş eti hipertrofisi görülürken, hipertrokozis kontrol grubunda %12, amiloidoz grubunda %5 hastada saptandı ($p>0,05$).

I. Malignite

Amiloidoz grubunda malignite gelişme oranı %7(3 hasta) (2 cilt ve 1 serviks); kontrol grubunda ise %3(1 hasta) (1 cilt) idi (Tablo 6, $p>0,05$).

J. immunosüpresif protokol değişikliği

Tedavi değişikliği, kontrol grubunda %14(6 hasta) (1 malignite, 1 gebelik, 1 kronik allogreft nefrotoksitesi, 1 kondilom ve 2 siklosporinin yan etkileri nedeniyle), amiloidoz grubunda ise %7 (4 hasta) (1 malignite, 1 CIN ve 1 kalsinörin toksitesi) oranındaydı. Kontrol grubunda 2 hastada siklosporinden tacrolimusa 4 hastada siklosporinden m-tor inhibitörlerine; amiloidoz grubunda ise 3 hastada tacrolimusdan m-tor inhibitörlerine geçiş yapıldı.

K. Mortalite

Amiloidoz grubunda %10 (4 hasta) hasta ortalama 66 aylık sürede kaybedilirken kontrol grubunda ortalama 75 aylık süre boyunca vefat eden hasta yoktu (şekil 1, $p=0,1$). Amiloidoz grubunda üç hasta sepsis bir hasta ise kardiyak nedenlerden dolayı kaybedildi.

L. Gastrointestinal yan etkiler: Amiloidoz hastalarının tümü 1-1,5 gr/gün arasında kolşisin almaktaydı. Kolşisin yan etkisi (karın ağrısı, bulantı, kusma) bu grupta %26 (10 hasta) hastada saptandı (Tablo 6). Diyare sıklığı amiloidoz grubunda %39 (16 hasta), kontrol grubunda ise %21 (9 hasta) idi ($p>0,05$).

M. Rabdomyoliz : Kolşisin alan 41 amiloidoz hastasının %12 (5 hasta)'sinde rabdomyoliz hikayesi mevcuttu. (tüm hastalarda CK>1000 ve diğer kas enzim yükselikleri (AST ve LDH) vardı).

N. Posttransplant Eritrositoz

Amiloidoz grubunda %29 (12 hasta) hastada eritrositoz saptanırken kontrol grubunda %24 (10 hasta) hastada eritrositoz saptandı (Tablo 6). $p>0,05$

O.Katarakt

Amiloidoz grubunda %19 (8 hasta) katarakt saptanırken, bu oran kontrol grubunda %5 (2 hasta) idi. Gruplar arası anlamlı fark yoktu (Tablo 6). $p>0,05$

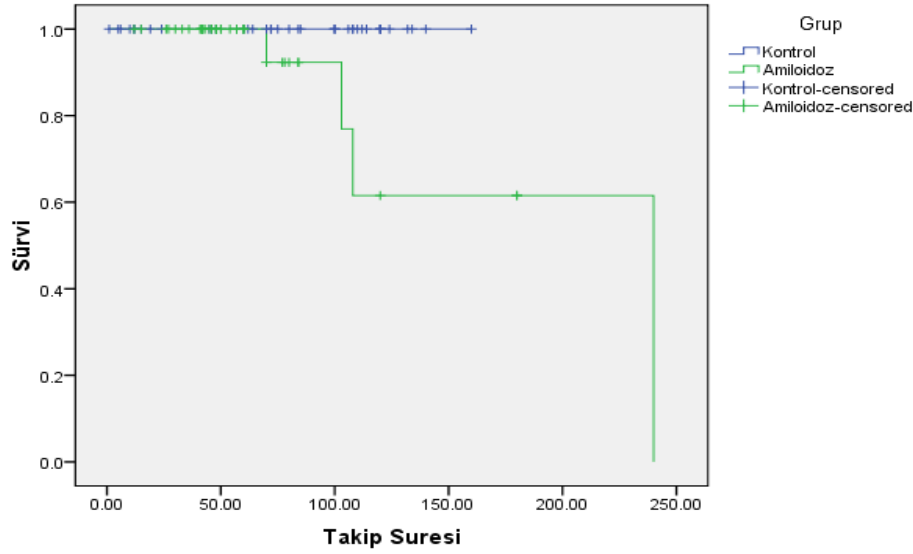
P. Gebelik

Takiplerde amiloidoz grubunda kadın hastaların %33 (6 hasta) ünde gebelik saptanırken kontrol grubunda %11 (2 hasta) kadın hastada gebelik saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$, Tablo 6).

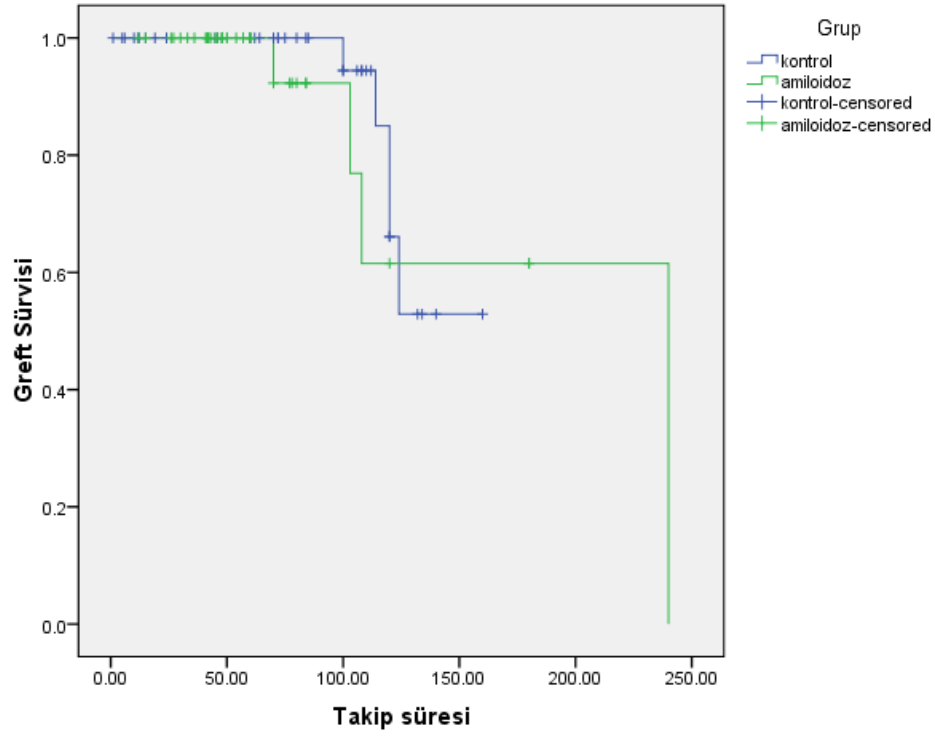
Tablo 6 Transplantasyon sonrası hastaların genel seyri

	Amiloidoz (n=41)	Kontrol (n=41)(KGN)	p
Akut rejeksiyon	%25 (10)	%27 (11)	0,8
Greft kaybı	%12 (5)	%10 (4)	0,3
Ölüm	%10 (4)	%0	0,1
Antihipertansif ilaç	%34 (14)	%92 (38)	0,001
Hiperkolesterolemi	%34 (14)	%51 (21)	0,1
Antilipemik ilaç alan	%17 (7)	%51 (21)	0,001
ACE inhibitörü alan	%15 (6)	%48 (20)	0,01
ARB alan	%17 (7)	%21 (9)	0,4
ASA alan	%36 (15)	%34 (14)	0,8
Postop HT	%36 (15)	%90 (37)	0,001
Preop HT	%26 (11)	%48 (20)	0,04
Enfeksiyon	%90 (37)	%63 (26)	0,008
HSV	%10 (4)	%5 (2)	0,6
VZV	%7 (3)	%15 (6)	0,4
CMV	% 15 (6)	%3 (1)	0,1
Üriner enfeksiyon	%43(18)	% 41 (17)	0,8
Pnömoni	%56 (23)	%41 (17)	0,1
TBC	%22 (9)	% 5 (2)	0,05
Nüks tüberküloz	%5 (2)	---	>0,05
Kolşisin GIS yan etkisi	%26 (11)	% 0	0,001
Diyare	%39 (16)	%21 (9)	0,09
Tümör	%7 (3)	%3 (1)	0,5
AVF	%29 (12)	%21 (9)	0,4
Osteoporoz	%54 (22)	%17 (7)	0,001
Diyabet	%9 (4)	%7 (3)	0,5
Katarakt	%19 (8)	%5 (2)	0,08
Gingival Hipertrofi	%14 (2)	%5 (6)	0,2
Hiperlipidemi	%34 (14)	%51 (21)	0,09
Rabdomiyoliz	%12 (5)	% 0	0,05
Hiperiürisemi	%17 (7)	%17 (7)	1,0
Eritrositoz	%29 (12)	%24 (10)	0,6
Gebelik	%14 (6)	%5 (2)	0,2
Hirsutizm	%5 (2)	%12 (5)	0,4
Proteinüri (< 1g/gün)	% 41 (17)	% 76 (27)	0,02
Proteinüri (> 1g/gün)	%59 (24)	%24 (14)	0,02

Her iki grup arasındaki sürvi ve greft sürvilerinin karşılaştırması için çizilen Kaplan-Meier grafiği sırasıyla Şekil 1 ve Şekil 2’de görülmektedir. Kontrol grubunda greft kaybı sıklığı %10 (4 hasta) idi, amiloidoz grubunda ise sık ölüm nedeniyle %12(5 hasta) idi. Amiloidoz grubundaki 5 greft kaybının 4’ünün hastaların kaybedilmesi nedeniyle gerçekleştiği tespit edildi. Log rank testine göre iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Graft sağkalımları 1. yıl ve 3. yıl sonunda kontrol ve amiloidoz gruplarında %100 iken 5.yıl sonunda kontrol grubunda takip edilen 28 hastada %100 , takipli 16 amiloidoz hastasında ise % 93 oranında idi.



Sekil 1 Genel sürvinin karşılaştırılması



Sekil 2 Greft sürvilerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Batı dünyasında AA amiloidozun en sık sebebi, romatoid artrit başta olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklar iken, özellikle gelişmekte olan ülkelerde hala kronik infeksiyöz süreçler ön plandadır (57-68). Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde özellikle Türk, Arap, Aşkenaz olmayan Yahudiler ve Ermenilerin yoğunlukta olduğu bölgelerde FMF sistemik amiloidozun en sık nedenidir (63-65). Bizim çalışmamızda AA amiloidoza en sık neden, olguların %85'ünde görülen FMF idi.

Hipertansiyon transplantasyon sonrası oluşan önemli komplikasyonlardan biridir ve tıpkı hiperlipidemi ve diyabet gibi greft sürvisini olumsuz etkiler. Siklosporin alan alıcılarda hipertansiyon sıklığının daha fazla olduğu da bilinmektedir. *Nayman ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada (69) bu veri gösterilmiştir (%82'ye karşın %52). Ayrıca *Murrhead ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada (70) ise siklosporin ve takrolimus alan böbrek nakilli hasta grupları arasında hipertansiyon sıklığı açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hipertansiyon görülme sıklığı amiloidoz grubunda anlamlı olarak daha seyrekti ($p=0,001$). Kontrol grubunda siklosporin kullanımının fazla olması da bu grupta hipertansiyonun daha sık görülmesine katkıda bulunmuş olabilir. Anti hipertansif ilaç alımı bakımından kontrol grubunda hipertansiyon sıklığına paralel olarak antihipertansif ilaç alımı ve ACEİ kullanımı daha sıkı.

Amiloidozlu hastalarının hipotansiyona meyilli oldukları bilinmektedir. Bunun nedenleri arasında amiloidozlu hastalarda restriktif kardiyomyopatinin yol açtığı diyastolik disfonksiyon, intravasküler volüm azalması ve sempatik disfonksiyon sayılabilir. Ayrıca amiloidoz, periferik nöropatilerin nadir, ancak iyi bilinen bir nedenidir (66). Periferik veya otonomik nöropati herediter ve kazanılmış amiloidozlarda görülmektedir (59, 67, 68). Otonom nöropati nedeniyle de amiloidoz hastaları hipotansiyona meyillidir. Bizim çalışmamızda yukardaki bilgileri destekler şekilde başlangıç kan basıncı değerleri amiloidoz grubunda daha düşük olma eğilimindeydi. Ancak son kan basıncı değerleri amiloidoz grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Bu durum amiloidoz nedeniyle böbrek nakli yapılanlarda hipotansiyon açısından daha dikkatli takip yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Post-transplant osteopeni ve osteoporoz daha çok, yüksek doz ve uzun süre steroid tedavisi alan hastalarda görülmektedir. Siklosporinin de osteoporoz riskini artırdığı bilinmektedir. Amiloidozlu hastalarda böbrek nakli sonrasında osteoporoz sıklığının incelendiği bir literatüre rastlayamadık. *Suyani* (71) ve arkadaşlarının yapmış olduğu pilot bir çalışmada FMF'li hastalarda daha düşük BMD değerleri saptanmış ve süregelen inflamasyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca *Yıldırım*(72) ve *arkadaşlarının* ve *Yüksel* (73) ve *arkadaşlarının* yapmış oldukları diğer çalışmalarda da FMF olgularında daha düşük BMD değerleri saptanmıştır. *Berkdemir* (74) ve *arkadaşlarının* yapmış olduğu

çalışmada ise FMF’li hastalar ile kontrol grunda kemik mineral yoğunluğu benzer bulunmuştur. Bizim çalışmada da amiloidoz grubunda FMF hastaların çoğunlukta olması nedeniyle bu hastaların osteoporoza yatkın olmalarına katkıda bulunuyor olabilir. Amiloidin kemik veya kemik iliğinde birikerek osteoporoza katkıda bulunması da söz konusu olabilir. Bunun dışında paratiroid bezlerinde amiloid birikimi nedeniyle hipoparatiroidi, gonadlarda amiloid birikimi nedeniyle hipogonadizm ve gastrointestinal sistemde amiloid birikimi nedeniyle kalsiyum ve D vitamini emiliminde azalma gibi durumlar da osteoporoza katkıda bulunuyor olabilir. Çalışmamızda parathormon ve gonadal aks değerlendirmesi yapılmadığından bu konuda yorum yapamamaktayız. Literatürde osseoz amiloid tanımlamasıyla amiloid depolanmasına bağlı patolojik fraktür ve idiopatik osteoporoz sebebi olarak gösterilen bir kaç vaka bildirimi mevcuttur (75-77). Çalışmamızda her iki grup steroid dozu aynı olmasına rağmen amiloidoz grubunda osteoporoz anlamlı olarak daha sıklıkla (p=0,02). Amiloidoz hastalarının hipotansiyona meyilli olmaları ve osteoporoza yatkınlıkları fazla olduğu düşünüldüğünde bu hastaların düşmeleri sonucunda kırık risklerinin daha fazla olması beklenir. Bu nedenle özellikle amiloidoz nedeniyle böbrek nakli yapılmış olan hastalarda hem düşme önleme önerileri yapılmalı hem de kalsiyum ve D vitamini replasmanı ve osteoporoz tedavisi uygun şekilde yapılmalıdır. Özellikle D vitamini eksikliğinin nöromusküler etkileri düşme riskini arttırabildiğinden, uygun D vitamini replasmanı oldukça önemlidir.

Enfeksiyonlar, post-transplant önemli komplikasyonlardan birisidir ve transplantasyon sonrası başlıca ölüm nedenleri arasındadır. Amiloidoz hastalarında artmış enfeksiyon sıklığı bilinmektedir. Otopsi çalışmalarından amiloidozda dalak tutulumunun sık olduğu gösterilmiştir (78). Son yayınlarda AA ve AL tipi amiloidoz hastalarında sintigrafik değerlendirmelerle çoğu hastaların dalağında yoğun tutulum olduğu gösterilmiştir (78, 79). Splenektomi de olduğu gibi dalakta biriken amiloidozda görülen değişiklikler organ disfonksiyonu (80) ve yüksek septisemi insidansı ile ilişkili olabilir (81). Güncel araştırmalarda böbrek transplantasyonu geçiren infantlarda geç septisemiden korunmak için dalağın korunması üzerinde durulmuştur (82). Dalak amilodozu bu nedenle bu hastalarda yüksek enfeksiyon oranlarıyla ilişkili olabilir. Ayrıca kemik iliği ve karaciğerde amiloid birikimi ve bu organların işlevlerinin bozulması enfeksiyon riskini artırıyor olabilir (78, 83). Ancak transplantasyon sonrası alınan immünsüpresif ilaçlar da enfeksiyon sıklığını arttırmaktadır. Ancak farklı ilaç rejimlerinin enfeksiyon riskleri birbirinden farklıdır. Enfeksiyon sıklığı açısından yapılan bir çalışmada, siklosporin ve takrolimus tedavileri ile benzer sıklıkta enfeksiyon (siklosporin %26, takrolimus %36) saptanmış (84). Çalışmamızda nakil sonrası enfeksiyon amiloidoz grubunda anlamlı olarak daha sıklıkla (p=0,04). Saptanan enfeksiyonlardan pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu her iki grupta da en sık saptanan

enfeksiyonlardı ve bu sonuçlar literatürdeki çalışmaların sonuçları ile örtüşmektedir. Üriner sistem enfeksiyonunun en sık görülen enfeksiyon tipi olmasının en önemli sebebi post-transplant gelişen komplikasyonlardır (üreter darlığı veya kısa üreter sonucu hidronefroz, ürinom ve/veya lenfisel oluşumu gibi).

CMV enfeksiyonu amiloidoz grubunda daha sık olma eğilimindeydi (6 hastaya karşın 1 hasta, $p=0,1$). Amiloidozlu hastalarda CMV enfeksiyonu açısından risk artışına dair veri bulunamamıştır. Özellikle bu açıdan risk oluşturan steroid ve kalsinörin inhibitörü kullanımı amiloidoz grubunda daha sık değildi. Bu konuda daha ayrıntılı araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Post transplant tüberküloz sıklığının artmasında bir kaç neden suçlanmaktadır. Siklosporin ve diğer immun süpresif ilaçların kullanımı TBC reaktivasyonunda rol oynuyor olabilir. Siklosporin lenfosit klonal büyümesinde etkili olan IL-2 ve TNF alfa salınımına etki etmektedir. Lenfosit blokajı TB reaktivasyonunda, büyümesinde ve yayılmasında rol olmaktadır (85, 86). Gelişmekte olan ülkelerde renal transplantasyon sonrası TBC ve fungal enfeksiyonlar sık görülmektedir (87-90). Bu oran gelişmiş ülkelerde %0,5-4 arasında görülürken gelişmekte olan ülkelerde bu sıklık %11 civarındadır (86, 90, 91). Hindistanda yapılan bir çalışmada 3,1 yıllık takipte 1414 renal transplantlı hastada TB sıklığı %11,7 olarak saptanmıştır (92). Ülkemizde ise *Yıldız ve arkadaşlarının* yapmış olduğu bir çalışmada ise TB sıklığı %4 olarak bulunmuştur (89). Bizim çalışmamızda tüberküloz amiloidoz grubunda daha sıkı (%22'ye karşın %5, $p=0,05$). Bu nedenle ülkemizde nispeten sık görülen ve özellikle immün süprese hastalarda farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilen tüberküloz açısından amiloidoz hastalarında daha dikkatli olunmalıdır. Böbrek nakilli olgularda nedeni açıklanamayan ateş tablolarında ekstrapulmoner tüberküloz öncelikli olarak düşünülmelidir. Ülkemizde özellikle amiloidoz nedeniyle böbrek nakli yapılan hastalarda tüberküloz profilaksi açısından araştırmalar yapılmasına ve profilaksi endikasyonları ile ilgili kriterlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kolşisine bağlı GİS yan etkileri sık görülmüştür. Kolşisin yan etkisi siklosporin alan kişilerde iki ilacın sinerjistik özelliğinden dolayı daha fazla görülmektedir (93, 94). Bizim çalışmada da siklosporin alan amiloidoz hastalarında takrolimus alanlara göre kolşisine bağlı yan etki sıklığı daha fazla olma eğilimindeydi (%37,5'a karşın %20, $p>0,05$). *Ali Mohamed Sherif* (95) ve *arkadaşlarının* yapmış olduğu bir çalışmada gastrointestinal problemler amiloid grubunda %65 kontrol grubunda %38 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada siklosporin alan kişilerde kolşisinin gastrointestinal yan etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yine *Cohen ve arkadaşlarının* yapmış olduğu bir çalışmada kan siklosporin düzeyi yüksek olan amiloidoz grubunda kolşisine bağlı gastrointestinal yan etkiler daha fazla saptanmıştır (83). Rabdomiyoliz de kolşisinin önemli bir yan

etkisidir. Bu etkiyi siklosporin gibi immunsüpresif ilaçlar artırmaktadır. Çalışmamızda kolşisin alan 41 amiloidoz hastasının %12'sinde rabdomyoliz (tüm hastalarda CK>1000) hikayesi mevcuttu. Bundan dolayı amiloidoz nedeniyle nakil yapılmış olan hastalarda hedef siklosporin kan düzeyinin daha düşük tutulması önerilmektedir (83).

Kardiyovasküler hastalık için en önemli risk faktörü olan hiperlipidemi, transplantasyon sonrası sık görülen bir komplikasyondur. Bizim çalışmamızda hiperlipidemi kontrol grubunda daha sık olma eğilimindeydi (%34'e karşın %52, $p>0,05$). Aynı zamanda bu hastaların ilaç alım sıklığı değerlendirildiğinde antilipidemik ilaç kullanımı kontrol grubunda anlamlı olarak daha sıklı. Anti lipidemik ilaç alımının amiloidoz gurubunda daha az kullanılmasının nedeni bu grupta hiperlipideminin daha seyrek olması ve kolşinin ile bereber rabdomiyoliz riskinin artmasından çekinilmesi olarak yorumlandı. Yine gastrointestinal amiloidoz nedeniyle lipid Emiliminde azalma da söz konusu olabilir. Kullanılan immunsüpresif ilaçlardan siklosporinin hiperlipidemi yapması bilinen bir bulgudur. Bu bulgu bazı çalışmalarda (96, 97) hiperlipidemi sıklığı siklosporin alan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Fakat bazı çalışmalarda ise hiperlipidemi komplikasyonu geliştirme açısından siklosporin ile takrolimus arasında fark olmadığı bildirilmiştir (98, 99).

Post-transplant anlamlı proteinüri allogreft zedelenmesinin önemli işaretlerinden birisidir ve greft sağ kalımını olumsuz yönde etkiler. Amilodozda post transplant hastalık nüksü ortalama %20-30 olarak verilmektedir. Bazı merkezlerde proteinüri nefrotik düzeye ulaşmayıncaya kadar hastalara böbrek biopsisi yapmaktan kaçınılmaktadır (100). Kalsinörin inhibitör toksisitesi de proteinüri nedenleri arasındadır. Proteinürinin sebebinin nefrotoksisite olduğunun tespiti güç olduğundan ilaca bağlamak zordur. Çalışmamızda nakil sonrası ortaya çıkan herhangi bir nedene bağlı proteinüri (>1 gr) amiloidoz gurubunda daha sıklı ($p=0,01$). Ancak proteinürinin ne kadarının primer hastalıkla ilişkili olduğunu söylemek yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı zor gözükme. Bu nedenle bilindiği üzere amiloidozlu hastalarda kullanılan 1-2 gr gün kolşisinin hem proteinüriyi hem de hastalık nüksünü azaltıcı etkisinden yola çıkarak bu hastaların bu tedaviyi almaları üzerinde önemle durulmalıdır.

Amiloidoza bağlı son dönem yetersizliğinde renal transplantasyon önemli bir tedavi modalitesidir. Bununla beraber enfeksiyonlar renal transplantasyon sonrası önemli ölüm nedenleri arasındadır. *Hartmann (101)* ve *arkadaşlarının* yapmış olduğu çalışmada posttransplant mortalitenin sebebi olarak %68 oranında sepsis, enfeksiyon ve % 17 oranında kardiyak olaylar olarak verilmiştir. *Pasternack (102)* ve *arkadaşlarının* yapmış oldukları çalışmada ise benzer oranda sonuçlar

saptanmıştır. Bizim çalışmamızda amiloidoz grubunda %10 ölüm bulunurken, kontrol grubunda ise hiç ölüm saptanmadı. Ölüm olaylarının üçü sepsis biri ise kardiyak nedenlerden dolayı idi.

İmmünoşüpresif tedaviden beklenen en önemli etkinlik akut rejeksiyonun başarılı bir şekilde önlenmesidir. Çeşitli çalışmalarda bu oran farklı olarak verilmektedir. *A. Çelik ve arkadaşlarının* yapmış olduğu bir çalışmada akut rejeksiyon sıklığı amiloidoz grubunda % 54, kontrol grubunda %23 olarak saptanmıştır ($P > 0.05$). *Sobh (93) ve arkadaşlarının* yapmış olduğu diğer bir çalışmada da amiloidoz ile kontrol grubu arasında fark olmadığı saptanmıştır. *Kılıçturgay ve arkadaşlarının* (103) çalışmasında amiloidozlu hastalarda akut rejeksiyon sıklığı %55 saptanmış ve kontrol grubu ile benzer olduğu belirtilmiştir. *Pasternack (102) ve arkadaşlarının* yapmış olduğu çalışmada ise amiloidozlu hastalarda daha sık rejeksiyon geliştiği belirtilmiştir. Yine hastanemizde *Türkmen ve arkadaşlarının* (104) yapmış olduğu bir çalışmada ise amiloidozlu hastalarda %13,3 oranında akut rejeksiyon olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmada amiloidoz grubunda akut rejeksiyon sıklığı %25 idi ve kontrol grubu ile benzerdi.

Birçok çalışmada takrolimus alan alıcılarda akut rejeksiyona daha az sıklıkta rastlanıldığı görülmüştür. *K.-H. Dietl ve arkadaşlarının* (105) yaptığı randomize bir çalışmada, *M. R. Wayman ve arkadaşlarının* (69) yaptığı retrospektif bir analizde akut rejeksiyon sıklığının anlamlı olarak takrolimus alan grupta daha az görüldüğü saptanmıştır (%19.6 ; %37.3 , $p: 0.01$ / %29.8 ; %51.6 , $p: 0.001$). Bunların yanı sıra *Bernhard K. Kramer ve arkadaşlarının* (106) yaptığı (%0.8; %0.9) ve *Thomas Waid ve arkadaşlarının* (107) yaptığı (%4.8; %5.0) randomize çalışmalarda akut rejeksiyon sıklığı her iki grupta aynı bulunurken, 2003 yılında *Maroun M. Abou-Jaoude ve arkadaşlarının* yaptığı randomize çalışmada akut rejeksiyon sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da takrolimus alan grupta daha çok sayıda akut rejeksiyon (siklosporin grubunda %7.4, takrolimus grubunda %20) görülmüştür (84). Çalışmamızda toplam 40 hasta siklosporin ve 42 hasta takrolimus almaktaydı. Her iki grupta akut rejeksiyon sıklığı benzerdi (sırasıyla %25 ve %26 $p > 0.05$). Graft sürvisisi çeşitli yayınlarda farklı olarak verilmektedir. *A.Hartman ve arkadaşlarının* yapmış olduğu çalışmada 5 yıllık survi %62, 10 yıllık survi %41 olarak verilmiştir (101). Yine *A.Sheriff ve arkadaşlarının* yapmış olduğu çalışmada kontrol grubuyla benzer oranda olmak üzere 5 ve 10 yıllık graft survi oranlarının sırasıyla %80 %64 olarak saptanmıştır (95). *A.Çelik ve arkadaşlarının* yapmış olduğu diğer bir çalışmada da benzer oranda graft survi oranları elde edilmiştir (108). Bununla beraber amiloidoz grubunda graft survisinin daha kötü olduğuna dair veriler de mevcuttur (104, 109). Bizim çalışmada ise kontrol grubunda graft kaybı 4 hastada saptanırken, amiloidoz grubunda çoğunluğu ölüm ile ilişkili olmak üzere 5 graft kaybı tespit edildi. Graft sağkalımları 1. yıl sonunda kontrol ve amiloidoz

gruplarında %100, 3. yıl sonunda her iki grupta yine %100 iken 5.yıl sonunda kontrol grubunda takip edilen 28 hastada %100 , amiloidoz grubunda ise takip edilen 16 hastada % 93 olarak bulundu.

SONUÇ

Çalışmamızda post transplant amiloidoz hastalarında özellikle hipotansiyon, osteoporoz, proteinüri ve özellikle TBC olmak üzere bazı enfeksiyon hastalıkları kontrol grubuna göre daha sık bulundu. Bu bulgular amiloidin kalp, kemik, dalak ve nakledilen böbrek gibi organlarda birikimi ile ilişkili olabilir. Amiloidoz nedeniyle böbrek nakli yapılan hastalarda, nakil sonrasında özellikle bu komplikasyonlar açısından daha dikkatli olunması ve daha fazla önlem alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med. 2003;349(6):583-96. Epub 2003/08/09.
2. 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. Epub 2004/01/30.
3. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid. 2005;12(1):1-4. Epub 2005/08/04.
4. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2006;17(12):3458-71. Epub 2006/11/10.
5. Şen S. Amiloidozlar; tanım ve isimlendirme. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics. 2008;1(2):1-7.
6. Doğanavşargil BS, B. Sistemik amiloidozların etiopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics. 2008;1(2):8-13.
7. Ertan YOP, İ. Lokalize amiloidozların etiopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics. 2008;1(2):14-9.
8. Keser G. Hangi olgularda amiloidoz kuşkusu duymalı ve tanı yaklaşımı nasıl olmalı. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics. 2008;1(2):20-7.
9. Goldman L AD. Cecil textbook of medicine türkçe,cilt 2. 22, editor2006.
10. Thornton C. Amyloid disease. An autopsy review of the decades 1937-46 and 1961-70. Ulster Med J. 1983;52(1):31-4. Epub 1983/01/01.
11. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. Baillieres Clin Rheumatol. 1994;8(3):627-34. Epub 1994/08/01.
12. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood. 1992;79(7):1817-22. Epub 1992/04/01.
13. Serdengeçti K SG, Altıparmak M R, Seyahi N. Türkiye’de nefrolojidiyaliz ve transplantasyon Registry 2008. Türk Nefroloji Dernegi yayınlari. 2009.
14. Bozkurt D TH. Renal amiloidoz, amiloidoza sekonder böbrek yetmezlikli olgularda diyaliz ve renal transplantasyon. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol- Special Topics. 2008;1(2):40-5.
15. Braunwald E FA, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison iç hastalıkları prensipleri2004.
16. Nishi S, Alchi B, Imai N, Gejyo F. New advances in renal amyloidosis. Clin Exp Nephrol. 2008;12(2):93-101. Epub 2008/01/05.
17. UK T. Kardiyak amiloidoz. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol- Special Topics. 2008;1(2):65-9.
18. Bayrakçı B GF. Gastrointestinal sistem ve amiloidoz. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics. 2008;1(2):58-64.
19. Cengiz K SC, Güner E. Amiloidoz ve gastrointestinal sistem. OMÜ Tip Dergisi. 2000;17(4):270-6.
20. Gökçay F ÇN. Sinir sistemi ve amiloidoz. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics. 2008;1(2):70-7.
21. Gerçeker Türk B ÖG. Kutanöz amiloidoz. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics. 2008;1(2):46-52.
22. Karl Skorecki JMB. Chronic Renal Failure. Chronic Renal Failure Harrison’ s Principles of internal Medicine. 17th Edition ed2011. p. 1761-72.
23. Nina Tolkoff-Rubin N. Goes Treatment of Irreversible Renal Failure. Cecil Textbook of Medicine Goes Treatment of Irreversible Renal Failure2010. p. 716-26.
24. S M. Çocuk yaş grubu renal replasman tedavisinde (rrt) yenilikler. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi . 1994; (3):20-5.
25. Kirby L, Vale L. Dialysis for end-stage renal disease. Determining a cost-effective approach. International journal of technology assessment in health care. 2001;17(2):181-9. Epub 2001/07/12.

26. Çetinkaya S NN, Ayvaz A, Özdemir D. Bir üniversite hastanesinde hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında depresyon, anksiyete düzeyleri ve stresle başa çıkma tutumları. . 2008:78-84. .
27. B T. Kronik böbrek yetmezliğinde renal replasman tedavileri. . Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005:82-7.
28. FF E. Son dönem böbrek yetmezliğinde uygun diyaliz yönteminin seçimi. . Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005:88-92.
29. Turgan Ç ZJ. Kronik Böbrek Yetmezliği. Çağlar Ş (Editör). In: (Editör). ÇŞ, editor. Klinik Nefroloji Hacettepe Üniversitesi Yayınları1995. p. 279-86. .
30. Erek E. Diyaliz Tedavisi. Nobel Tıp Kitabevleri1995. p. 309-15.
31. Sakai K. Dialysis membranes for blood purification. Frontiers of medical and biological engineering : the international journal of the Japan Society of Medical Electronics and Biological Engineering. 2000;10(2):117-29. Epub 2000/07/18.
32. Daugirdas JT IT. Complications during hemodialysis. Handbook of Dialysis Little, Brown and Company, 1994. p. 149-68. .
33. Mackenzie TA, Zawada ET, Jr., Stacy WK. Hemodialysis. Basic principles and practice. Postgraduate medicine. 1985;77(1):95-101, 4. Epub 1985/01/01.
34. AM D. Options in renal replacement therapy. In: Jacobs C KC, Koch KM, Winchester JF editor. Replacement of renal function by dialysis1996. p. 1304-15.
35. Korevaar JC, Merkus MP, Jansen MA, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Validation of the KDQOL-SF: a dialysis-targeted health measure. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2002;11(5):437-47. Epub 2002/07/13.
36. Jameson MD, Wiegmann TB. Principles, uses, and complications of hemodialysis. The Medical clinics of North America. 1990;74(4):945-60. Epub 1990/07/01.
37. Şirin A ES. Böbrek Yetersizliği. In: Neyzi O ET, editor.2002. p. 1198-203. .
38. Saha TC SH. Noninfectious complications of peritoneal dialysis. South Med J. 2007 100:54-8. .
39. Belzer FO, Ashby BS, Gulyassy PF, Powell M. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney. N Engl J Med. 1968;278(11):608-10. Epub 1968/03/14.
40. Cohen AS, Bricetti AB, Harrington JT, Mannick JA. Renal transplantation in two cases of amyloidosis. Lancet. 1971;2(7723):513-6. Epub 1971/09/04.
41. Wu AW FN, Marsh-Manzi JV, Meyer KB, Finkelstein FO, Chapman MM, Powe NR. . Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2004 743-53
42. Ortega T VC, Rebollo P, Ortega F;. Evaluation of reliability and validity of Spanish version of the end-stage renal disease symptom checklist-transplantation module. Transplantation. 2007 1428-35.
43. Shield CF 3rd MM, Goss TF. Assessment of health-related quality of life in kidney transplant patients receiving tacrolimus (FK506)-based versus cyclosporine-based immunosuppression. Transplantation. 1997:1738-43. .
44. Reimer J, Franke GH, Lutkes P, Kohnle M, Gerken G, Philipp T, et al. [Quality of life in patients before and after kidney transplantation]. Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie. 2002;52(1):16-23. Epub 2002/01/24. Die Lebensqualität von Patienten vor und nach Nierentransplantation.
45. Noshad H, Sadreddini S, Nezami N, Salekzamani Y, Ardalan MR. Comparison of outcome and quality of life: haemodialysis versus peritoneal dialysis patients. Singapore medical journal. 2009;50(2):185-92. Epub 2009/03/20.
46. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1993;270(11):1339-43. Epub 1993/09/15.
47. Churchill DN, Torrance GW, Taylor DW, Barnes CC, Ludwin D, Shimizu A, et al. Measurement of quality of life in end-stage renal disease: the time trade-off approach. Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale. 1987;10(1):14-20. Epub 1987/01/01.

48. Bremer BA, McCauley CR, Wrona RM, Johnson JP. Quality of life in end-stage renal disease: a reexamination. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1989;13(3):200-9. Epub 1989/03/01.
49. Hart LG, Evans RW. The functional status of ESRD patients as measured by the Sickness Impact Profile. *Journal of chronic diseases*. 1987;40 Suppl 1:117S-36S. Epub 1987/01/01.
50. Barotfi S, Molnar MZ, Almasi C, Kovacs AZ, Rempert A, Szeifert L, et al. Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in kidney transplant patients. *Journal of psychosomatic research*. 2006;60(5):495-504. Epub 2006/05/03.
51. Wight JP, Edwards L, Brazier J, Walters S, Payne JN, Brown CB. The SF36 as an outcome measure of services for end stage renal failure. *Quality in health care : QHC*. 1998;7(4):209-21. Epub 1999/05/29.
52. Tomasz W, Piotr S. A trial of objective comparison of quality of life between chronic renal failure patients treated with hemodialysis and renal transplantation. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2003;8(2):47-53. Epub 2003/11/25.
53. Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, Valderrabano F. Changes in quality of life after renal transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(1):93-100. Epub 1998/07/21.
54. Alexander S, Goldfarb-Rumyantzev SL, Shihab F. S., Baird B. C., Habib A. N., Lin S., and Barenbaum L. Role of Maintenance Immunosuppressive Regimen in Kidney Transplant Outcome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1:563-74.
55. Carpenter C. B. MEL, Sayegh M. H. Transplantation in The Treatment of Renal Failure. *Transplantation in The Treatment of Renal Failure Harrison's Principles of Internal Medicine* 2008.
56. First MR. Clinical application of immunosuppressive agents in renal transplantation. *Surg Clin North Am*. 1998;78(1):61-76. Epub 1998/04/09.
57. Chugh KS, Datta BN, Singhal PC, Jain SK, Sakhuja V, Dash SC. Pattern of renal amyloidosis in Indian patients. *Postgrad Med J*. 1981;57(663):31-5. Epub 1981/01/01.
58. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, Brugnano R, Manganaro M, Palladini G, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis--an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(6):1608-18. Epub 2007/03/31.
59. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-71. Epub 2007/06/08.
60. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(4):246-56. Epub 1991/07/01.
61. Verine J, Mourad N, Desseaux K, Vanhille P, Noel LH, Beaufils H, et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. *Hum Pathol*. 2007;38(12):1798-809. Epub 2007/08/24.
62. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM*. 2000;93(8):535-42. Epub 2000/08/05.
63. Paydas S. Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrol*. 1999;31(5):619-31. Epub 2001/02/07.
64. Demircin G, Delibas A, Bek K, Erdogan O, Bulbul M, Baysun S, et al. A one-center experience with pediatric percutaneous renal biopsy and histopathology in Ankara, Turkey. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(4):933-9. Epub 2008/08/13.
65. 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. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17(11):2003-5. Epub 2002/10/29.
66. Rajani B, Rajani V, Prayson RA. Peripheral nerve amyloidosis in sural nerve biopsies: a clinicopathologic analysis of 13 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(1):114-8. Epub 2000/01/11.

67. Kelly JJ. Neurologic complications of primary systemic amyloidosis. *Rev Neurol Dis.* 2006;3(4):173-81. Epub 2007/01/17.
68. Adams D. Hereditary and acquired amyloid neuropathies. *J Neurol.* 2001;248(8):647-57. Epub 2001/09/25.
69. Wayman MR, Oniscu GC, Forsythe JL, Whitworth CE. Two-year outcome in renal allograft recipients comparing neoral-led with tacrolimus-led therapy. *Transplantation proceedings.* 2002;34(5):1663-5. Epub 2002/08/15.
70. Muirhead N, House A, Hollomby DJ, Jevnikar AM. A comparison between cyclosporine and tacrolimus-based immunosuppression for renal allografts: renal function and blood pressure after 5 years. *Transplantation proceedings.* 2003;35(7):2391-4. Epub 2003/11/13.
71. Suyani E, Ozturk MA, Deger SM, Demirag MD, Goker B, Haznedaroglu S. Decreased bone mineral density in adult familial Mediterranean fever patients: a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2008;27(9):1171-5. Epub 2008/06/17.
72. Yildirim K, Karatay S, Cetinkaya R, Uzkeser H, Erdal A, Capoglu I, et al. Bone mineral density in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2010;30(3):305-8. Epub 2009/05/19.
73. Yuksel S, Samli H, Colbay M, Dundar U, Acarturk G, Demir S, et al. Increased serum osteoprotegerin levels associated with decreased bone mineral density in familial Mediterranean fever. *Tohoku J Exp Med.* 2009;217(4):321-7. Epub 2009/04/07.
74. Berkdemir Siverekli N, Sahin O, Senel S, Hayta E, Kaptanoglu E, Elden H. Bone mineral density in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2011. Epub 2011/07/09.
75. Allard SA, King RH, Thomas PK, Bourke BE. Haemarthrosis due to fracture through amyloid deposits in bone in Portuguese familial amyloidosis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(11):820-2. Epub 1991/11/01.
76. Lai KN, Chan KW, Siu DL, Wong CC, Yeung D. Pathologic hip fractures secondary to amyloidoma. Case report and review of the literature. *Am J Med.* 1984;77(5):937-43. Epub 1984/11/01.
77. Renier JC, Perreau P, Simard C, Tonon J, Bregeon C. [Generalized and especially osseous amyloidosis revealed by idiopathic osteoporosis in man]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1970;37(10):645-51. Epub 1970/10/01. Amylose generalisee et notamment osseuse, revelee par une osteoporose en apparence idiopathique de l'homme.
78. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med.* 1990;323(8):508-13. Epub 1990/08/23.
79. Pepys MB. Amyloidosis: some recent developments. *The Quarterly journal of medicine.* 1988;67(252):283-98. Epub 1988/04/01.
80. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses (second of two parts). *N Engl J Med.* 1980;302(24):1333-43. Epub 1980/06/12.
81. Styrt B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med.* 1990;88(5N):33N-42N. Epub 1990/05/01.
82. Najarian JS, Frey DJ, Matas AJ, Gillingham KJ, So SS, Cook M, et al. Renal transplantation in infants. *Ann Surg.* 1990;212(3):353-65; discussion 66-7. Epub 1990/09/01.
83. Cohen SL, Boner G, Shmueli D, Yusim A, Rosenfeld J, Shapira Z. Cyclosporin: poorly tolerated in familial Mediterranean fever. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 1989;4(3):201-4. Epub 1989/01/01.
84. Abou-Jaoude MM, Ghantous I, Almawi WY. Tacrolimus (FK506) versus cyclosporin A microemulsion (Neoral) maintenance immunosuppression: effects on graft survival and function, infection, and metabolic profile following kidney transplantation (KT). *Mol Immunol.* 2003;39(17-18):1095-100. Epub 2003/07/02.
85. Qunibi WY, al-Sibai MB, Taher S, Harder EJ, de Vol E, al-Furayh O, et al. Mycobacterial infection after renal transplantation--report of 14 cases and review of the literature. *The Quarterly journal of medicine.* 1990;77(282):1039-60. Epub 1990/10/01.
86. Higgins RM, Cahn AP, Porter D, Richardson AJ, Mitchell RG, Hopkin JM, et al. Mycobacterial infections after renal transplantation. *The Quarterly journal of medicine.* 1991;78(286):145-53. Epub 1991/02/01.

87. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation*. 1996;61(2):211-5. Epub 1996/01/27.
88. Malhotra KK, Dash SC, Dhawan IK, Bhuyan UN, Gupta A. Tuberculosis and renal transplantation--observations from an endemic area of tuberculosis. *Postgrad Med J*. 1986;62(727):359-62. Epub 1986/05/01.
89. Yildiz A, Sever MS, Turkmen A, Ecder T, Besisik F, Tabak L, et al. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998;13(7):1872-5. Epub 1998/07/29.
90. John GT, Vincent L, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JC. Cyclosporine immunosuppression and mycobacterial infections. *Transplantation*. 1994;58(2):247-9. Epub 1994/07/27.
91. Klote MM, Agodoa LY, Abbott K. Mycobacterium tuberculosis infection incidence in hospitalized renal transplant patients in the United States, 1998-2000. *Am J Transplant*. 2004;4(9):1523-8. Epub 2004/08/17.
92. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney international*. 2001;60(3):1148-53. Epub 2001/09/05.
93. Sobh M, Refaie A, Moustafa F, Shokeir A, Hassan N, Sally S, et al. Study of live donor kidney transplantation outcome in recipients with renal amyloidosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1994;9(6):704-8. Epub 1994/01/01.
94. Seigal E ZD, Shtrasburg S, Pars M. Cyclosporine toxicity in amyloidosis patients. *Transplantation proceedings*. 1987;14:1544-5.
95. Sherif AM, Refaie AF, Sobh MA, Mohamed NA, Sheashaa HA, Ghoneim MA. Long-term outcome of live donor kidney transplantation for renal amyloidosis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(2):370-5. Epub 2003/08/06.
96. Hohage H, Hillebrandt U, Welling U, Zeh M, Heck M, Gerhardt UW, et al. Cyclosporine and tacrolimus: influence on cardiovascular risk factors. *Transplantation proceedings*. 2005;37(2):1036-8. Epub 2005/04/26.
97. Venkiteswaran K, Sgoutas DS, Santanam N, Neylan JF. Tacrolimus, cyclosporine and plasma lipoproteins in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2001;14(6):405-10. Epub 2002/01/17.
98. Abou-Jaoude MM, Najm R, Shaheen J, Nawfal N, Abboud S, Alhabash M, et al. Tacrolimus (FK506) versus cyclosporine microemulsion (neoral) as maintenance immunosuppression therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2005;37(7):3025-8. Epub 2005/10/11.
99. Jarzembowski T, Panaro F, Raofi V, Dong G, Testa G, Sankary H, et al. Long-term results of a prospective randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine in African-American recipients of primary cadaver renal transplant. *Transpl Int*. 2005;18(4):419-22. Epub 2005/03/19.
100. Helin H, Pasternack A, Falck H, Kuhlback B. Recurrence of renal amyloid and de novo membranous glomerulonephritis after transplantation. *Transplantation*. 1981;32(1):6-9. Epub 1981/07/01.
101. Hartmann A, Holdaas H, Fauchald P, Nordal KP, Berg KJ, Talseth T, et al. Fifteen years' experience with renal transplantation in systemic amyloidosis. *Transpl Int*. 1992;5(1):15-8. Epub 1992/03/01.
102. Pasternack A, Ahonen J, Kuhlback B. Renal transplantation in 45 patients with amyloidosis. *Transplantation*. 1986;42(6):598-601. Epub 1986/12/01.
103. Kilicturgay S, Haberal M. Transplantation for renal amyloidosis. *Ren Fail*. 1993;15(5):629-33. Epub 1993/01/01.
104. Turkmen A, Yildiz A, Erkoc R, Ecder T, Gorgin B, Turk S, et al. Transplantation in renal amyloidosis. *Clinical transplantation*. 1998;12(5):375-8. Epub 1998/10/27.
105. Dietl KH. Oral dosing of tacrolimus and cyclosporine microemulsion--results from a large multicenter study in renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 2002;34(5):1659-60. Epub 2002/08/15.
106. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(5):968-73. Epub 2005/03/03.

107. Waid T. Tacrolimus as secondary intervention vs. cyclosporine continuation in patients at risk for chronic renal allograft failure. *Clinical transplantation*. 2005;19(5):573-80. Epub 2005/09/09.
108. Celik A, Saglam F, Dolek D, Sifil A, Soylu A, Cavdar C, et al. Outcome of kidney transplantation for renal amyloidosis: a single-center experience. *Transplantation proceedings*. 2006;38(2):435-9. Epub 2006/03/22.
109. Bora S, Erkan N, Hacıyanlı M, Soylu A, Kavukcu S, Gulay H. Renal transplantation in patients with amyloidosis. *Transplantation proceedings*. 2000;32(3):605-6. Epub 2000/05/17.